

a zpomalení progresu postižení o 33 % po 96 týdnech terapie ve srovnání s interferonem beta-1a (Hauser et al., 2017). Následně došlo i na klinickou studii fáze tři potvrzující superiorní efekt ocrelizumabu proti placebo u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) – ORATORIO. Relativní riziko progresu disability po 24 týdnech bylo sníženo u skupiny léčené ocrelizumabem oproti placebo o 29,6 % (Montalban et al., 2017). Ocrelizumab se tak v roce 2018 stal nejen první schválenou léčbou zaměřenou primárně na ovlivnění B-lymfocytů u pacientů s RRRS v České republice (ČR), ale i první hrazenou DMT pro pacienty s PPRS. Další průkopnický moment ocrelizumabu nastal v roce 2022, kdy se ocrelizumab stal první HE-DMT hrazenou v ČR u pacientů s RRRS již po první dokumentované a zaléčené atace, a to v případě přítomnosti negativních MR prognostických markerů (T1 gadolinium enhancující léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Na Slovensku jsou však bohužel zatím u terapeuticky naivních pacientů s RRRS úhradová kritéria poměrně restriktivní. Vyžadovány jsou minimálně dvě invaliditu způsobující zaléčené ataky za rok a současná přítomnost MR aktivity (gadolinium enhancující léze a/nebo signifikantní nárůst počtu T2 lézí). Věříme však, že se do budoucna podaří rozšířit dostupnost této terapie pro širší spektrum pacientů v počátku nemoci i u našich sousedů. Právě terapeuticky naivní pacienti totiž mohou z časného nasazení vysoce účinné léčby nejvíce profitovat (Šťastná, Seňavová et al. Horáková, 2024; NIH 2024).

Jaký bude další zlom v terapii RS? Trendem napříč obory je personalizovaná medicína. Bude se týkat i personalizace dávkování a intervalů mezi podáváním DMT? Prodloužený dávkovací interval za účelem zvýšení bezpečnosti terapie se již v praxi aplikuje u natalizumabu (Toorop et al., 2024), dávkování založené na hmotnosti je pak standardem u kladribinu (Giovannoni et al., 2010). Stane se standardem i prodloužení dávkovacího intervalu u ocrelizumabu (Novak et al., 2024)? Nebo se ocrelizumab dokonce stane průkopníkem v řízení léčby s ohledem na sérovou koncentraci a nutnost intenzity terapeutického zásahu v kontextu individuálních rizik?

Léčba šitá na míru

Nejstarší ze zástupců anti-CD20 terapie používaný (v ČR off-label) u RS je rituximab,

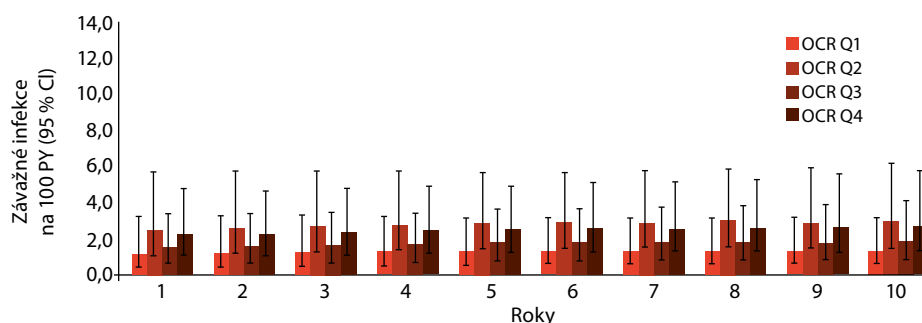
jehož přínosy v této indikaci byly známy již v roce 2008. Původně se však jedná podobně jako u řady dalších DMT o lék využívaný primárně hematologem. Při terapii B buněčných lymfomů je využíván např. v rámci režimu R-CHOP a dávkování je zde primárně řízeno plochou tělesného povrchu. Jako důležitý faktor farmakokinetiky a klinické odpovědi se však ukázalo i pohlaví nebo věk a individualizované dávkování je zde standardem (Morrison, 2021).

První oficiálně schválená monoklonální protilátka proti molekule CD20 v terapii RS, ocrelizumab, je dnes standardně podávána ve fixním dávkování (600 mg intravenózně nebo 920 mg subkutánně každých šest měsíců), tedy bez zohlednění povrchu těla, pohlaví, hmotnosti či jiných proměnných. Rostoucí množství důkazů nicméně naznačuje, že míra expozice tomuto léčivu – tedy koncentrace léčiva v organismu v čase – významně ovlivňuje terapeutickou odpověď. V roce 2023 byla publikována rozsáhlá post-hoc farmakokineticko-farmakodynamická analýza zahrnující data z klinických studií OPERA I, OPERA II a ORATORIO. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 1 707 pacientů s RRRS i PPRS a hodnocenými parametry byla jak souvislost expozice ocrelizumabu s účinností, tak s bezpečností terapie. Analýza sice neprokázala rozdíly v ARR napříč skupinami s různou expozicí ocrelizumabu, potvrdila však, že pacienti s vyšší expozicí (tj. s vyšší hodnotou průměrné sérové koncentrace v prvních 96 týdnech léčby) měli signifikantně nižší riziko potvrzené progresu disability (měřeno jako 24týdenní potvrzená progresu – Confirmed Disease Progression – CDP). Konkrétně riziko CDP u pacientů ve čtvrtém kvartilu expozice (nejvyšší průměrné sérové koncentrace) bylo o 26 % nižší než u pacientů v prvním kvartilu (nejnižší průměrné séro-

vé koncentraci ocrelizumabu). Tento příznivý účinek vyšší expozice na zpomalení progresu disability přetrvával i po zohlednění vstupních demografických a klinických charakteristik (věk, pohlaví, výchozí hodnota Expanded Disability Status Score – EDSS, anamnéza relapsů apod.), což naznačuje, že pozorovaný vztah není dán jen vlivem těchto faktorů, ale skutečně souvisí s koncentrací léčiva v těle. Z farmakodynamického pohledu byla vyšší expozice spojena s rychlejší a hlubší deplecí periferních CD19 B-lymfocytů a zároveň u nich byla pozorována delší doba do repopulace v periferní krvi. Snad ještě důležitější než efektivita, je však bezpečnost terapie. Analýza hodnotila výskyt závažných nežádoucích událostí (infekcí, malignit, úmrtí...) a jejich výskyt se mezi jednotlivými kvartily expozice signifikantně nelišil. Poměr přínosu a rizik se tak zdá být u vyšších hladin léčiva příznivý, což je důležitý argument pro případné úvahy o individualizaci dávkování (Hauser et al., 2023).

Naprosto odlišnou otázkou je však bezpečnost dlouhodobá. A tu, s ohledem na expozici ocrelizumabu, hodnotili autoři posterového sdělení prezentovaného na letošním kongresu Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). V této analýze byli pacienti z klinických studií OPERA I a II rozděleni podle kvartilů průměrné sérové koncentrace ocrelizumabu během prvních 96 týdnů léčby, obdobně jako ve výše uvedené studii. Parametry však byly hodnoceny ve více než desetiletém období. A ani v tomto horizontu nedošlo ve skupině s nejvyšší expozicí ocrelizumabu k signifikantnímu zvýšení výskytu závažných infekcí ve srovnání s pacienty s expozicí nejnižší (rate ratio pro čtvrtý kvartil vs. první kvartil bylo 1,9; 95% CI 0,89–4,37; $p = 0,097$) (Obr. 1). Co se dlouhodobé efektivity týče, pacienti s nejvyšší expozicí

Obr. 1. Výskyt závažných infekcí dle kvartilů expozice ocrelizumabu (Bermel et al., 2025)



PY – pacientorok (Patient-Year; jeden pacient sledovaný po dobu jednoho roku); CI – konfidenční interval (Confidence Interval); OCR – ocrelizumab; Q1-4 – jednotlivé kvartily expozice (Quartils)