


OPERA i ORATORIO – jak „muzyka” zmieniła świat

OPERA and ORATORIO – how the world has been changed by “music”

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

² Fundacja Wspierania Neurologii i Neuroimmunologii Klinicznej MoA, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Ewa Krzystanek, prof. SUM, Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. L. Gieca, ul. Ziołowa 45-47, piętro 1, pokój 160, 40-635 Katowice, tel.: +48 32 359 80 61, e-mail: ekrzystanek@sum.edu.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0014>

ORCID iDs

1. Ewa Krzystanek <https://orcid.org/0000-0003-4441-3088>

2. Robert Bonek <https://orcid.org/0000-0003-4077-8960>

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która z czasem prowadzi do niepełnosprawności. Nadal pozostaje nieuleczalna, ale dostępne terapie wykazują coraz większą skuteczność. Okrelizumab to pierwsze przeciwciało monoklonalne anti-CD20, zarejestrowane w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej i pierwsze w ogóle w postaci pierwotnie postępującej. W artykule, na podstawie wyników badań OPERA, ORATORIO, ich kilkuletniej kontynuacji, analiz *post hoc* i metaanaliz, przedstawiono dowody wieloletniej wysokiej skuteczności molekuly. Analizowano u chorych kontrolę rzutów (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia rzutu po rozpoczęciu leczenia), opóźnienie wystąpienia potwierdzonej niepełnosprawności, prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie niepełnosprawności, potrzebę użycia wózka inwalidzkiego i utratę sprawności kończyn górnych, a także aktywność radiologiczną (liczba zmian wzmacniających się po kontraście, liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu). Dodatkowym atutem badań OPERA było uzyskanie w identycznie zaprojektowanych protokołach, realizowanych w innej populacji pacjentów, niemal takich samych wyników. Ponadto efekt terapii nie wyczerpywał się w czasie. Wszystko to pozwala zaliczyć okrelizumab do terapii wysokoefektywnych w stwardnieniu rozsianym, o najwyższym (48%) wskaźniku NEDA-3 (*no evidence of disease activity*) i największym obecnie potencjale opóźnienia wystąpienia potwierdzonej niepełnosprawności. Nawet późniejsze włączenie okrelizumabu (w przebiegu choroby *per se* lub po innych lekach) cechuje bardzo wysoka skuteczność, jednak zaistniałe zmiany trudno cofnąć. Przedstawione badania potwierdzają głęboki sens stosowania leku w terapii stwardnienia rozsianego możliwie jak najwcześniej.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, okrelizumab, badania kliniczne rejestracyjne, leczenie długoterminowe

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease that progresses over time, leading to disability. The condition is still incurable, but available therapies are increasingly effective. Ocrelizumab is the first anti-CD20 monoclonal antibody approved for the treatment of relapsing-remitting and primary progressive forms of multiple sclerosis. In the article, based on the results of the OPERA and ORATORIO clinical trials, their extensions, and post-hoc and meta-analyses, the evidence for long-term high effectiveness of the molecule is presented. Aspects including the control of relapses (annual relapse rate and time to relapse), delay in the occurrence of confirmed disability, probability to achieve disability improvement, need to use a wheelchair and loss of upper limb mobility, as well as radiological activity (gadolinium-enhancing lesions, new T2 lesions, brain atrophy), are assessed. An additional advantage of the OPERA studies is that almost similar results, acquired with identical protocols in a different patient populations, were achieved. Moreover, the effects of therapy did not wear off over time. Based on these findings, ocrelizumab can be regarded as a highly effective therapy in multiple sclerosis, with the highest (48%) NEDA-3 index (*no evidence of disease activity*) and the greatest potential for delaying the onset of confirmed disability. The presented studies also confirm the benefit of introducing the drug in multiple sclerosis therapy as early as possible.

Keywords: multiple sclerosis, ocrelizumab, registration clinical trials, long-term treatment

WPROWADZENIE

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która dotyka około 2,8 mln ludzi na świecie, głównie w okresie największej produktywności, pomiędzy 20. a 40. rokiem życia (Atlas of MS – 3rd edition, 2020; Browne *et al.*, 2014). Choroba ta wciąż jest nieuleczalna, a jej progresja prowadzi do akumulacji niesprawności w ciągu kolejnych lat (Browne *et al.*, 2014; Howard *et al.*, 2016).

Około 2010 roku kończyły się badania II fazy okrelizumabu (OCR) – cząsteczki o zupełnie nowym mechanizmie działania, nakierowanym na limfocyty B, co było swoistym *novum*, biorąc pod uwagę dotychczasowe dane o patofizjologii SM. W leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM stosowano wówczas interferony (IFN) beta, octan glatirameru, natalizumab i mitoksantron, natomiast nie było żadnej skutecznej terapii postaci pierwotnie postępującej. Prowadzono intensywne prace nad nowymi lekami, które byłyby skuteczniejsze i/lub bezpieczniejsze.

Równoległe zaprojektowano trzy badania pod wdzięcznymi muzycznymi akronimami: dwa OPERA i jedno ORATORIO, których wyniki umożliwiły rejestrację OCR w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej i pierwotnie postępującej SM, a także istotnie dopełniły portfolio leków stosowanych w tej jednostce chorobowej.

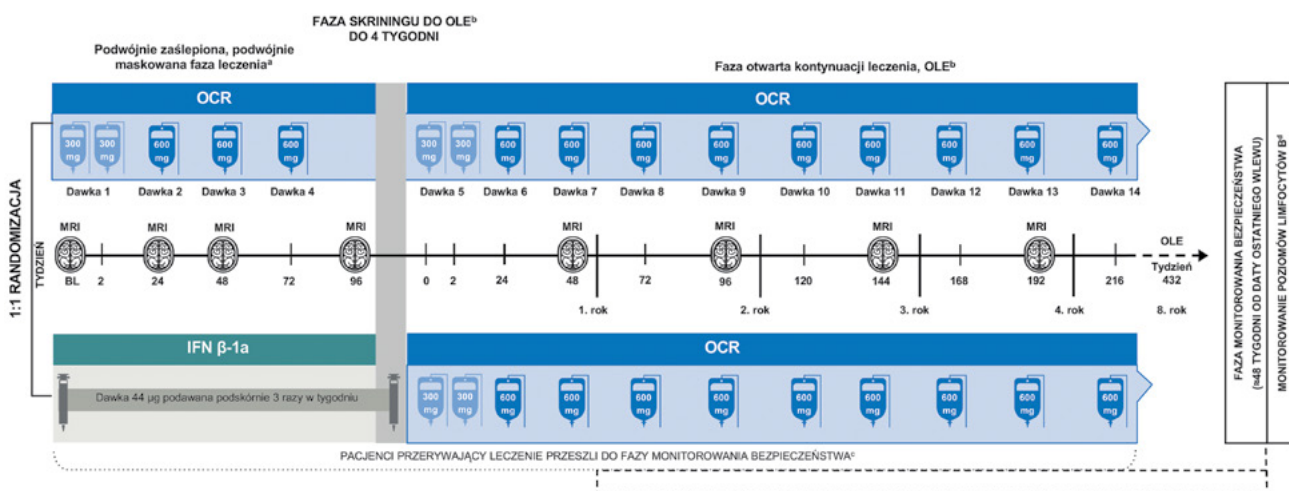
Celem pracy jest podsumowanie założeń badań rejestracyjnych OCR i ich kontynuacji w postaci kilkuletnich badań otwartych, a przede wszystkim przedstawienie dowodów wysokiej skuteczności OCR w SM.

OPERA I, OPERA II

Badania kliniczne III fazy OPERA I i OPERA II (ClinicalTrials.gov, odpowiednio NCT01247324 i NCT01412333) to dwa badania o identycznym protokole, realizowane w różnych ośrodkach, w których losowo, w sposób podwójnie zaślepio-ny i zamaskowany podawano chorym na SM OCR lub IFN beta-1a 44 µg (IFN beta-1a) (Hauser *et al.*, 2017). W dwóch badaniach łącznie udział wzięło 307 ośrodków z kilkudziesięciu krajów. U ostatniego zrandomizowanego pacjenta pierwszy wlew, w ramach rekrutacji, podano w marcu 2013 roku. Schemat tych badań, a także ich kontynuacji (*open-label extension*, OLE – dodatkowe badanie prowadzone metodą otwartą), dawki leków, sposób podania i czas wykonania rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) głowy przedstawia ryc. 1.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dwuletniej obserwacji był roczny wskaźnik rzutów (*annualised relapse rate*, ARR). Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono:

- proporcję pacjentów, u których doszło do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej niesprawności, skumulowaną średnią liczbę zmian wzmacniających się po kontraście w obrazach T1-zależnych MRI mózgu w tygodniu 24., 48. i 96. badania;
- całkowitą liczbę nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w tygodniu 24., 48. i 96. badania, proporcję pacjentów z poprawą niesprawności utrzymującą się 12 tygodni;
- proporcję pacjentów, u których doszło do wystąpienia 24-tygodniowej potwierdzonej niesprawności, liczbę



BL – baseline; IFN – interferon; OCR – okrelizumab; OLE – open-label extension, faza otwarta kontynuacji leczenia.

^a Pacjenci w grupie leczonej OCR otrzymywali iniekcje podskórne placebo trzy razy w tygodniu, natomiast pacjenci w grupie leczonej IFN β-1a otrzymali wlew placebo w dniu 1. i 15. oraz w tygodniach 24., 48. i 72.

^b Podczas skryningu do fazy OLE pacjenci otrzymywali IFN β-1a lub placebo aż do dawki 5.

^c Udział w fazie OLE nie był obowiązkowy – pacjenci, którzy odmówili udziału w fazie OLE, przeszli do fazy monitorowania bezpieczeństwa.

^d Dłuższe monitorowanie stężenia limfocytów B prowadzono do momentu jego powrotu do normy. Data odcięcia danych: 25 listopada 2022 r.

Ryc. 1. Schemat badań OPERA I i OPERA II (na podstawie i za zgodą: Weber *et al.*, 2023; P302 zaprezentowany podczas kongresu ECTRIMS-ACRIMS, Mediolan, Włochy, 11–13 października 2023 r.)

nowych zmian hipodensyjnych *black holes* w obrazach T1-zależnych MRI w tygodniu 24., 48. i 96. badania;

- zmiany w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) po 96 tygodniach leczenia;
- odsetek zmian objętości mózgu od 24. do 96. tygodnia;
- zmianę w skali oceny jakości życia SF-36 po 96 tygodniach;
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA (*no evidence of disease activity*, czyli brak rzutów, brak postępu niesprawności i nowych i/lub wzmacniających się zmian w MRI głowy) po 96 tygodniach leczenia.

Dodatkowe punkty końcowe obejmowały farmakokinetykę, farmakodynamikę, immunogenność OCR i określenie profilu bezpieczeństwa.

Do badań kwalifikowano chorych z rozpoznaniem SM zgodnie z kryteriami McDonalda 2010 (Polman *et al.*, 2011), w wieku 18–55 lat, z EDSS (Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala niepełnosprawności) podczas wizyty przesiewowej od 0,0 do 5,5 pkt, z przynajmniej dwoma rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat lub jednym w ostatnim roku, z typowymi zmianami dla SM w MRI głowy, stabilnych neurologicznie w ciągu ostatnich 30 dni. Wcześniejsze stosowanie terapii anty-CD20 wykluczało z badań.

Mimo że badania OPERA I i II były prowadzone w różnych ośrodkach, w obydwu średni wiek chorych wynosił około 37 lat, 66% stanowiły kobiety, średnio choroba trwała 6,5 roku, a średni EDSS wynosił około 2,5–3,0 pkt. Wcześniejsze leczenie otrzymało nieco ponad 25% chorych, w znakomitej większości IFN i octan glatirameru. Szczegóły przedstawia tab. 1.

Po dwóch latach w badaniu OPERA w grupie leczonej OCR pozostało 87,8% pacjentów, a w grupie leczonej IFN beta-1a – 79,6%. Wszyscy powyżsi chorzy mieli możliwość kontynuacji/rozpoczęcia leczenia OCR (OLE), na co zdecydowało się 1325 osób (Hauser *et al.*, 2020b).

Leczenie OCR w pierwszych dwóch latach wykazało znakomitą redukcję rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z leczeniem IFN (dwukrotnie mniej rzutów) i wynik ten poprawiał się z roku na rok (w fazie otwartej OLE przez kolejne osiem

lat). Pacjenci, którzy byli leczeni na początku IFN beta-1a, później wyraźnie odpowiedzieli na leczenie OCR i wynik również poprawiał się w kolejnych latach terapii (Giovannoni *et al.*, 2021; Weber *et al.*, 2023). Szczegóły tej analizy przedstawia ryc. 2.

Oprócz częstości występowania rzutów bardzo istotnym parametrem w ocenie skuteczności leczenia SM jest potwierdzony postęp niesprawności (*confirmed disability progression*, CDP). Jest on zdefiniowany jako przyrost o przynajmniej 1,0 pkt w skali EDSS, gdy wynik jest mniejszy niż 5,5 pkt, lub o 0,5 pkt, gdy niesprawność jest bardziej zaawansowana. Mówimy o 12-, 24- lub 48-tygodniowym (czyli rocznym) CDP, co oznacza, że owo pogorszenie utrzymuje się 12, 24 lub 48 tygodni, więc nie jest krótkotrwałe, a utrwalone. To ostatnie najlepiej odzwierciedla faktyczną progresję choroby. Zgodnie z ryc. 3 leczenie OCR w ciągu 10 lat redukuje ryzyko wystąpienia 48-tygodniowej niesprawności o 23% w porównaniu z grupą, która zaczęła leczenie OCR później. Nowe leki, o wysokiej skuteczności, to również nowe możliwości. W badaniach OPERA i OLE określano również tzw. 24-tygodniową potwierdzoną poprawę sprawności chorych (*confirmed disability improvement*, CDI). W ciągu pierwszych dwóch lat badania pacjenci przyjmujący OCR cechowali się o 31% większym prawdopodobieństwem osiągnięcia poprawy sprawności niż leczeni IFN. Taką szansę mieli również pacjenci leczeni IFN, ale dopiero po przełączeniu na OCR (Hauser *et al.*, 2020b).

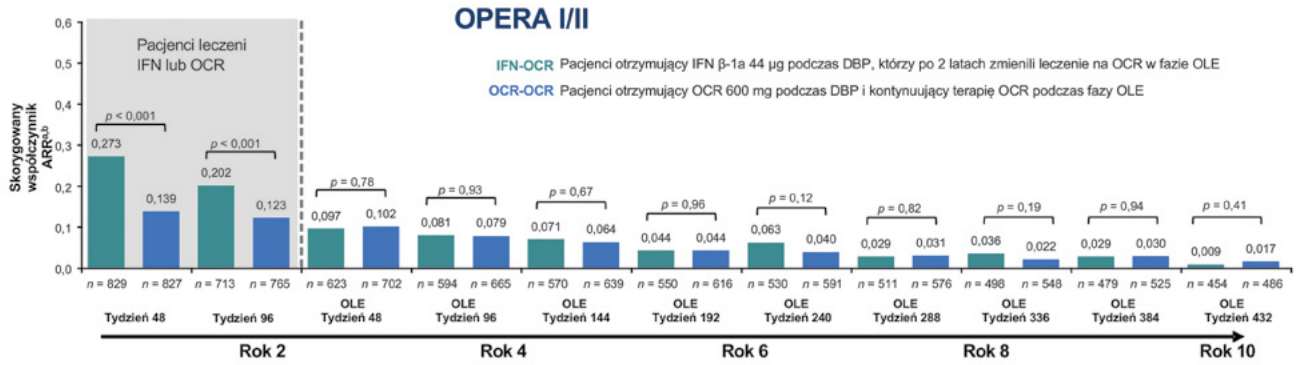
Po dwóch latach obserwacji 47,8% pacjentów leczonych OCR nie wykazywano cech aktywności klinicznej (czyli osiągnęło NEDA), w porównaniu z 29,2% leczonych IFN beta-1a. Jeśli weźmiemy pod uwagę tylko trzyletni okres OLE, to wskaźnik będzie kształtował się na poziomie odpowiednio 65,4% i 55,1%. Po pięciu latach obserwacji NEDA utrzymało 35,7% (255/715) pacjentów od początku leczonych OCR i 19% (140/738) zaczynających od IFN (Hauser *et al.*, 2020b).

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym badań była obecność aktywnych, nowych lub powiększających się zmian

Charakterystyka pacjentów chorych na SM	OPERA I (N = 821)		OPERA II (N = 835)	
	IFN β-1a (n = 411)	Okrelizumab (n = 410)	IFN β-1a (n = 418)	Okrelizumab (n = 417)
Wiek, średnia (SD) w latach	36,9 (9,3)	37,1 (9,3)	37,4 (9,0)	37,2 (9,1)
Płeć, kobiety (%)	272 (66,2)	270 (65,9)	280 (67,0)	271 (65,0)
Czas od pierwszych objawów SM, średnia (SD) w latach	6,25 (5,98)	6,74 (6,37)	6,68 (6,13)	6,72 (6,10)
EDSS, średnia (SD)	2,75 (1,29)	2,86 (1,24)	2,84 (1,38)	2,78 (1,30)
Liczba pacjentów bez zmian wzmacniających się po gadolinie w MRI (%)	252/407 (61,9)	233/405 (57,5)	243/415 (58,6)	252/413 (61,0)
Objętość zmian T2, mediana (SD) cm ³	9,7 (11,28)	10,8 (13,90)	10,6 (12,30)	10,7 (14,28)
Objętość mózgu, średnia (SD) cm ³	1499,2 (87,68)	1500,9 (84,10)	1501,1 (90,98)	1503,9 (92,63)
Wcześniejsze DMD (głównie IFN, GA)	107/408 (26,2%)	117/409 (28,6%)	113/417 (27,1%)	103/417 (24,7%)

DMD – *disease modifying drugs*, leki modyfikujące przebieg choroby; **EDSS** – Expanded Disability Status Scale; **GA** – *glatiramer acetate*, octan glatirameru; **IFN** – interferon; **MRI** – *magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny; **SD** – *standard deviation*, odchylenie standardowe; **SM** – *sclerosis multiplex*, stwardnienie rozsiane.

Tab. 1. Charakterystyka pacjentów chorych na SM w postaci rzutowo-remisyjnej, włączanych do badań OPERA I i OPERA II (Hauser *et al.*, 2017)



ARR – annualised relapse rate, roczny współczynnik rzutów; **DBP** – double-blinded period, faza podwójnie zaślepienia; **IFN** – interferon; **n** – liczba pacjentów; **OCR** – okrelizumab; **OLE** – open-label extension, faza otwarta kontynuacji leczenia; **p** – współczynnik prawdopodobieństwa.

^a Całkowita liczba rzutów u wszystkich pacjentów w grupie leczonej podzielona przez całkowitą liczbę pacjentolat ekspozycji na dane leczenie.

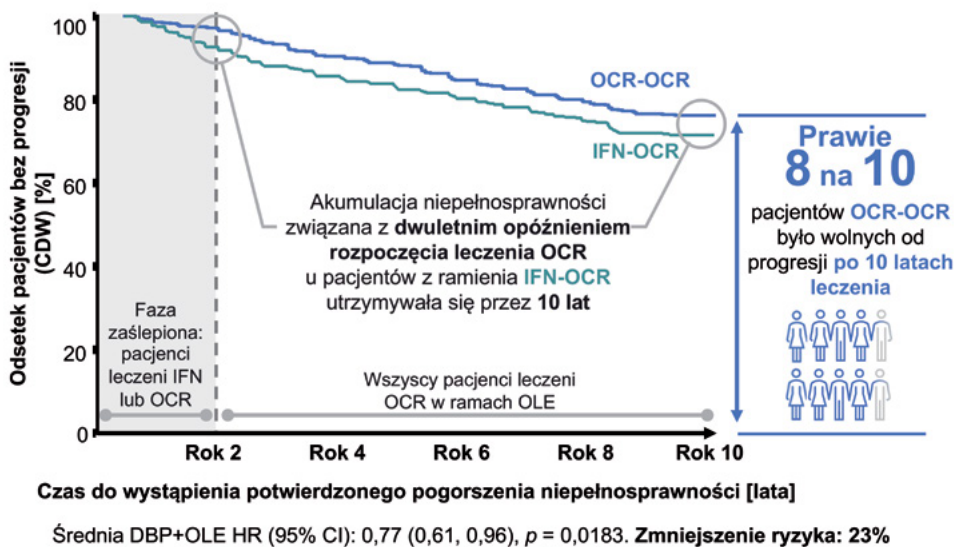
^b Dane z 1. i 2. roku leczenia w fazie DBP obejmują populację ITT (intention-to-treat) – zgodną z zamiarem leczenia (wszystkich chorych poddanych randomizacji); dane z lat 4–10 (1.–8. rok fazy OLE) obejmują populację OLE ITT (dostępna liczba pacjentów). Data odcięcia danych: 25 listopada 2022 r. Uogólniony model (generalised estimating equation, GEE) regresji Poissona populacji ITT. Skorygowane współczynniki ARR od 48. tygodnia do 432. tygodnia fazy OLE (10. rok). Skorygowano na podstawie randomizowanego leczenia, badania wyjściowego EDSS (<4,0 vs ≥4,0), regionu geograficznego (USA vs inne kraje), roku i interakcji leczenia z roku na rok.

Ryc. 2. Roczny współczynnik rzutów (ARR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM w badaniach OPERA I i II (na podstawie i za zgodą: Weber et al., 2023; P302 zaprezentowany podczas kongresu ECTRIMS-ECTRIMS, Mediolan, Włochy, 11–13 października 2023 r.)

w MRI głowy (ryc. 4). Różnica pomiędzy liczbą ww. zmian u chorych leczonych OCR a IFN beta-1a (pierwsze dwa lata – badania OPERA) była bardzo duża. Można powiedzieć, że odpowiedź zapalna, definiowana zmianami w MRI, została gwałtownie zahamowana, a efekt ten utrzymywał się, a nawet pogłębiał przez kolejne lata. Z kolei chorzy, którzy otrzymali na początku IFN, prezentowali liczne zmiany aktywne, nowe i powiększające się w MRI, ale po przełączeniu na OCR doświadczyli znacznego zahamowania tego procesu, co utrzymywało się przez następne osiem lat.

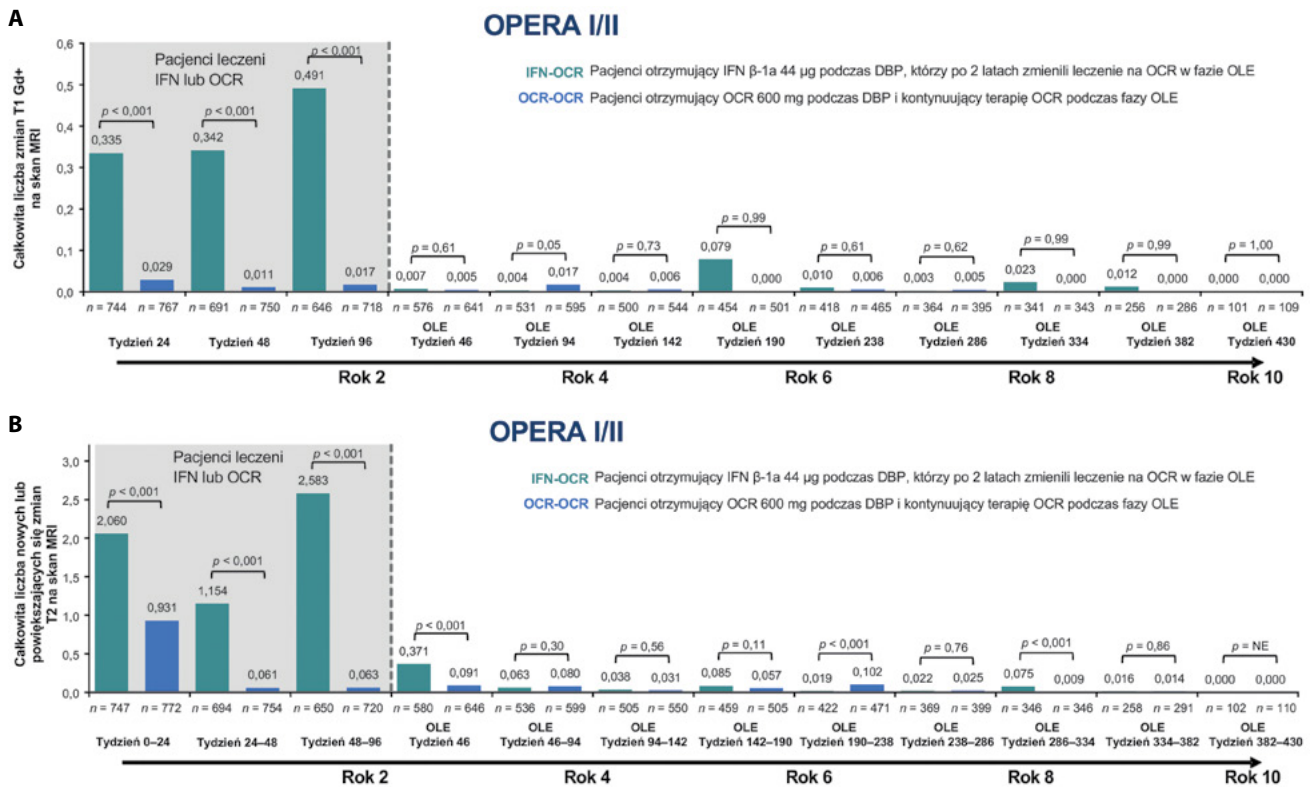
Po 10 latach leczenia OCR ośmiu na 10 pacjentów było nadal wolnych od progresji choroby, a 91,9% nadal nie potrzebowało jednostronnej pomocy przy chodzeniu (OPERA I i II) (Weber et al., 2023).

W badaniach OPERA wykazano również, że procentowa zmiana objętości mózgu do 96. tygodnia w stosunku do objętości wyjściowej uległa zmianie. W badaniu OPERA I odnotowano spowolnienie tempa utraty objętości całego mózgu w porównaniu z IFN beta-1a o 23,5% ($p < 0,0001$), w badaniu OPERA II o 23,8% ($p < 0,0001$).



CDW – confirmed disability worsening, potwierdzona progresja niepełnosprawności; **CI** – confidence interval, przedział ufności; **DBP** – double-blinded period, faza podwójnie zaślepienia; **EDSS** – Expanded Disability Status Scale; **HR** – hazard ratio, współczynnik ryzyka; **IFN** – interferon; **OCR** – okrelizumab; **OLE** – open-label extension, faza otwarta kontynuacji leczenia.

Ryc. 3. Odszetek pacjentów wolnych od 48-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (48W-CDW-EDSS) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM w okresie 10 lat w badaniach OPERA I i II (na podstawie i za zgodą: Weber et al., 2023; P302 zaprezentowany podczas kongresu ECTRIMS-ECTRIMS, Mediolan, Włochy, 11–13 października 2023 r.)



DBP – double-blinded period, faza podwójnie zaślepiona; **Gd+** – wzmocnienie po gadolinie; **IFN** – interferon; **MRI** – magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny; **OCR** – okrelizumab; **OLE** – open-label extension, faza otwarta kontynuacji leczenia.

Całkowita liczba nowych zmian T1 wzmacniających się po gadolinie oraz liczba nowych i powiększających się zmian T2 były analizowane z użyciem ujemnego rozkładu dwumianowego; we wcześniejszej opublikowanej analizie zmian radiologicznych w fazie DBP wyniki zostały skorygowane dla badania, statusu zmian T1 wzmacniających się po gadolinie (obecnych lub nie) lub wyjściowej objętości zmian T2, wyjściowego wyniku w skali EDSS ($\leq 4,0$ vs $> 4,0$) i regionu geograficznego (USA vs inne kraje).

Ponieważ u pacjentów nie występowały żadne nowe zmiany T1 wzmacniające się po gadolinie/nowe lub powiększające się zmiany T2 w kilku punktach czasowych, dopasowanie modelu statystycznego było niemożliwe i zamiast tego przyjęto nieskorygowane wskaźniki dla fazy OLE. Wyjściowa liczba zmian T1 ulegających wzmocnieniu po gadolinie, średnia (nieskorygowana) częstość zmian T1 Gd+: IFN-OCR, 1,908; OCR-OCR, 1,753.

Ryc. 4. Liczba aktywnych (A), nowych lub powiększających się zmian (B) w MRI głowy pacjentów z rzutowo-remisywną postacią SM leczonych OCR w badaniach OPERA I i II (na podstawie i za zgodą: Weber et al., 2023; P302 zaprezentowany podczas kongresu ECTRIMS-ACTRIMS, Mediolan, Włochy, 11–13 października 2023 r.)

W 2023 roku Samjoo i wsp. opublikowali analizę skuteczności wszystkich zarejestrowanych i dostępnych współcześnie leków. Przeprowadzono ją, stosując tzw. metaanalizę sieciową (network meta-analysis, NMA) i skomplikowane obliczenia statystyczne, wyznaczając dla każdej cząsteczki współczynnik SUCRA. Oceniano roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia 24- i 48-tygodniowej potwierdzonej niesprawności. Zakwalifikowano do analizy między innymi wszystkie badania rejestracyjne. Okazało się, że najlepsze wyniki uzyskały przeciwciała monoklonalne. W zakresie opóźniania wystąpienia 24- i 48-tygodniowej potwierdzonej niesprawności OCR należał do trzech najlepszych przeciwciał, dla pierwszego z ww. parametrów był najbardziej skuteczny (Samjoo et al., 2023).

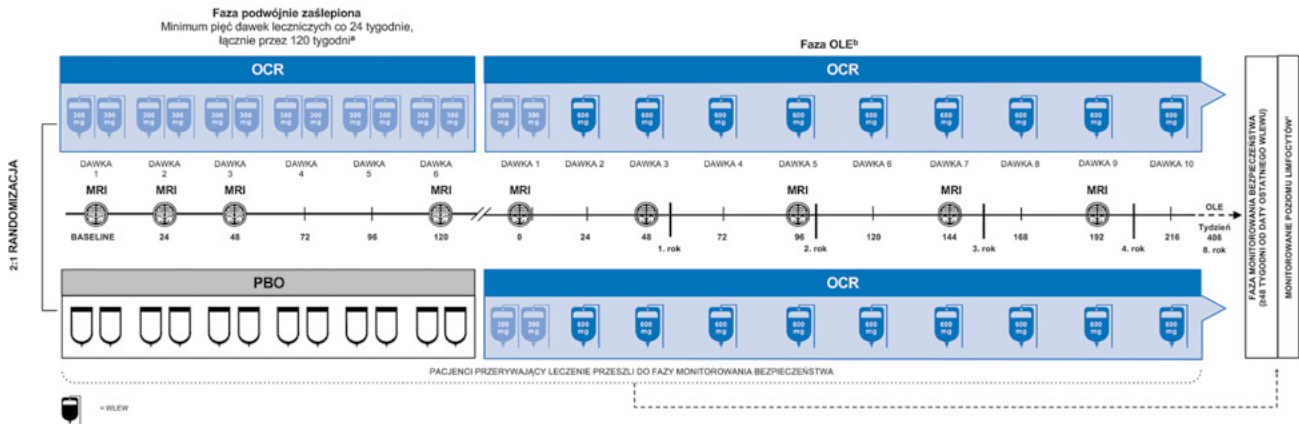
ORATORIO

Badanie kliniczne III fazy ORATORIO (ClinicalTrials.gov: NCT01194570) to badanie, w którym 732 pacjentów

z postacią pierwotnie postępującą SM podzielono w stosunku 2:1 na dwie grupy – pierwszą leczono OCR, druga otrzymywała placebo. Wszyscy otrzymywali OCR/placebo przez minimum 120 tygodni aż do wystąpienia 253 przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej niesprawności (Montalban et al., 2017). Schemat badania przedstawia ryc. 5.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dwuletniej obserwacji był odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną niesprawnością. Progresję tę definiowano jako wzrost w EDSS przynajmniej o 1 pkt w stosunku do wyniku z dnia podania pierwszej dawki OCR/placebo, jeśli wówczas EDSS był mniejszy niż 6,0, lub o 0,5 pkt, jeśli początkowy EDSS był wyższy. Dalej założono statystyczną analizę hierarchiczną, tzn. jeśli osiągnięto znamienność w pierwszorzędownym punkcie końcowym, analizowano kolejne drugorzędowe w następującej kolejności:

- odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną niesprawnością;



DBP – *double-blind period*, faza podwójnie zaslepiena; **OCR** – okrelizumab; **OLE** – *open-label extension*, faza otwarta kontynuacji leczenia; **PBO** – placebo.
^a Faza podwójnie zaslepiena badania trwała do momentu, aż ostatni pacjent ukończył 120. tydzień leczenia i wystąpiło 253 zdarzeń CDW (*confirmed disability progression*, potwierdzona progresja niesprawności).
^b Udział w fazie OLE nie był obowiązkowy – pacjenci, którzy odmówili udziału w fazie OLE, przeszli do fazy monitorowania bezpieczeństwa.
^c Dłuższe monitorowanie stężenia limfocytów B prowadzono do momentu jego powrotu do normy. Data odcięcia danych: 25 listopada 2022 r.

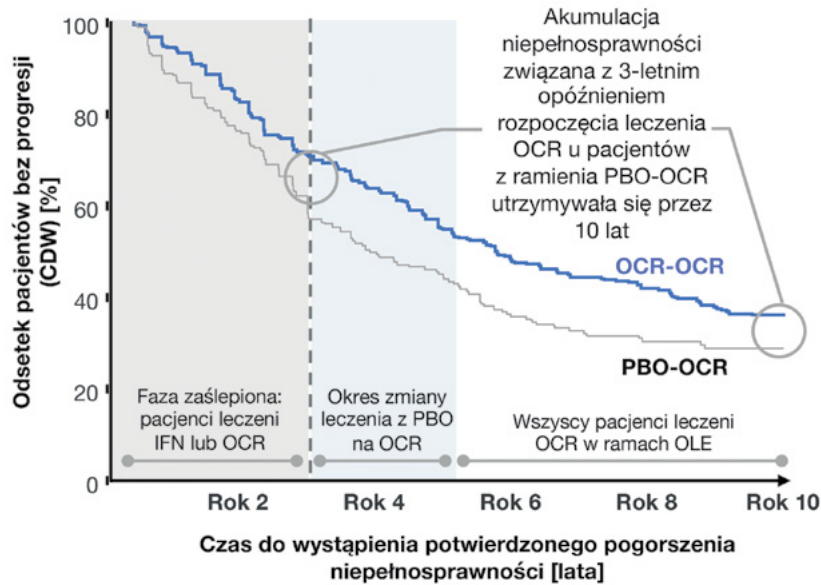
Ryc. 5. Schemat badania ORATORIO (na podstawie i za zgodą: Weber et al., 2023; P302 zaprezentowany podczas kongresu ECTRIMS-ACRIMS, Mediolan, Włochy, 11–13 października 2023 r.)

- % zmiany w teście 25 stóp (25FTW);
 - zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w MRI;
 - zmiana objętości mózgu od 24. tygodnia do 120. tygodnia badania;
 - zmiana w komponencie fizycznej skali jakości życia SF-36.
- Do badania kwalifikowano chorych w wieku 18–55 lat, z rozpoznaniem postaci pierwotnie postępującej SM zgodnie z kryteriami McDonald’a 2005 (nie akceptowano rzutów w wywiadzie), z całkowitym EDSS przy włączeniu do badania od 3,0 do 6,5 pkt i minimum 2,0 w funkcjonalnej skali piramidowej. Jeśli objawy SM trwały mniej niż 10 lat, akceptowano EDSS 5,0 pkt lub mniejszy (Polman et al., 2005; Montalban et al., 2017). Natomiast jeśli choroba trwała dłużej, do 15 lat, EDSS powinien być większy od

5,0 pkt. Do kwalifikacji konieczna była obecność prążków oligoklonalnych lub podwyższonego indeksu IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. Charakterystykę pacjentów chorych na SM w postaci pierwotnie postępującej przedstawia tab. 2. Pacjenci mieli średnio 44 lata, kobiety i mężczyźni stanowili podobnie liczne grupy, średnio choroba trwała 6,5 roku, EDSS wynosił 4,7 pkt. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 12-tygodniową potwierdzoną niesprawność w grupie leczonej OCR, wynosił 32,9%, natomiast w grupie placebo – 39,3%, czyli względna redukcja ryzyka wyniosła 24%. Uzyskanie istotnej różnicy w tym parametrze pozwoliło na dalsze analizy; 24-tygodniową potwierdzoną niesprawność miało 29,6% osób leczonych OCR i aż 35,7% leczonych placebo. Średnie wydłużenie czasu wykonania zadania o co najmniej 20% w 25FTW, od włączenia

Charakterystyka pacjentów chorych na SM	ORATORIO	
	Placebo n = 244	Okrelizumab n = 488
Wiek, średnia (SD) w latach	44,4 (8,3)	44,7 (7,9)
Płeć, kobiety (%)	124 (50,8)	237 (48,6)
Czas od pierwszych objawów SM, średnia (SD) w latach	6,1 (3,6)	6,7 (4,0)
Czas od rozpoznania SM, średnia (SD) w latach	2,8 (3,3)	2,9 (3,2)
Pacjenci leczeni immunomodulująco w ciągu ostatnich 2 lat, n (%)	30 (12,3)	55 (11,3)
EDSS, średnia (SD)	4,7 (1,2)	4,7 (1,2)
MRI:		
• pacjenci ze zmianami aktywnymi, n (%)	60 (24,7)	133 (27,5)
• objętość zmian T2 w mózgu, średnia (SD) cm ³	10,9 (13,0)	12,7 (15,1)
• znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) cm ³	1469,9 (88,7)	1462,9 (83,9)
EDSS – Expanded Disability Status Scale; MRI – magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny; SD – standard deviation, odchylenie standardowe; SM – sclerosis multiplex, stwardnienie rozsiane.		

Tab. 2. Charakterystyka pacjentów chorych na SM w postaci pierwotnie postępującej, włączanych do badania ORATORIO (Montalban et al., 2017)



Średnia DBP+ECP+OLE HR (95% CI): 0,74 (0,61, 0,91), $p = 0,0041$. **Zmniejszenie ryzyka: 26%**

CDW – confirmed disability worsening, potwierdzona progresja niesprawności; **CI** – confidence interval, przedział ufności; **DBP** – double-blind period, faza podwójnie zaślepienia; **ECP** – extended controlled period, wydłużony okres kontrolowany; **EDSS** – Extended Disability Status Scale; **HR** – hazard ratio, współczynnik ryzyka; **IFN** – interferon; **OCR** – okrelizumab; **OLE** – open-label extension, faza otwarta kontynuacji leczenia; **PBO** – placebo.

Ryc. 6. Odsetek pacjentów wolnych od potwierdzonej progresji niesprawności w okresie 10 lat w badaniu ORATORIO (na podstawie i za zgodą: Weber et al., 2023; P302 zaprezentowany podczas kongresu ECTRIMS-ACTRIMS, Mediolan, Włochy, 11–13 października 2023 r.)

do 120. tygodnia, dotyczyło w grupie leczonych 38,9%, a w grupie placebo 55,1%. Nie ujawniono statystycznych różnic w komponencie fizycznym skali jakości życia SF-36.

Po raz pierwszy w badaniu użyto wskaźnika NEP. Definiuje on pacjentów, którzy w okresie obserwacji nie osiągnęli 12-tygodniowej potwierdzonej progresji, progresji $\geq 20\%$ czasu w wykonaniu testu 9 kołków (9HPT) i progresji $\geq 20\%$ czasu w wykonaniu testu 25 stóp (25FWT). Ten parametr w grupie leczonych osiągnęło po dwóch latach 42,7% pacjentów, w grupie placebo – 29,1%.

Jeśli do NEP doda się brak rzutów choroby i jej aktywności radiologicznej, to powstaje tzw. wskaźnik NEPAD. Ten osiągnęło 29,9% leczonych i 9,4% nieleczonych.

Sprawność rąk jest równie ważna dla chorych jak zdolność samodzielnego poruszania, konieczna również, aby obsłużyć wózek. W ORATORIO po raz pierwszy zwrócono uwagę na ten parametr. Mierzono czas wykonania 9HPT na początku badania i później – co 3 miesiące. Zmiana czasu wykonania zadania o 20% i więcej świadczyła o pogorszeniu lub poprawie funkcji rąk. Analizy prowadzono dla każdej ręki (prawa, lewa) osobno i dla obydwu razem. Okazało się, że leczenie OCR znacznie redukuje możliwość pogorszenia funkcji ręki w porównaniu z placebo, a nawet może promować poprawę (Fox et al., 2018). Po ośmiu latach redukcja względnego ryzyka progresji względem grupy placebo wynosiła 34% (Wolinsky et al., 2021). Uzyskano również spektakularne wyniki wpływu leczenia na parametry MRI. Całkowita objętość zmian T2 po 120 tygodniach zmniejszyła się w grupie leczonej OCR i zwiększyła w grupie placebo ($-3,4$ vs $7,4$; $p < 0,0001$), średnia liczba

nowych lub powiększających się zmian była niższa w grupie leczonej (0,31 vs 3,88; $p < 0,001$), podobnie jak atrofia ($-0,9$ vs $-1,09$; $p = 0,02$).

Czas trwania badania podwójnie zaślepionego wyniósł w grupie leczonych OCR 2,9, a w grupie placebo 2,8 roku; 95% pacjentów zdecydowało o kontynuacji badania w fazie otwartej. Analiza progresji choroby wyrażonej osiągnięciem przez chorego potwierdzonej niesprawności po 10 latach dowodzi, że w grupie od początku leczonej OCR względne ryzyko jest mniejsze o 26% (ryc. 6). Jest to kolejne potwierdzenie tego, że nie należy opóźniać wysokoefektywnego leczenia (Wolinsky et al., 2021).

W badaniu ORATORIO analizowano również wpływ leczenia OCR na atrofię mózgu. Porównując tygodnie 24. i 120. badania, stwierdzono, że leczenie OCR spowalniało utratę objętości mózgowia o 17,5% względem placebo ($p = 0,0206$) (Montalban et al., 2017).

Pod koniec 2023 roku przedstawiono wyniki 10-letniego leczenia pacjentów, którzy ukończyli badanie ORATORIO (Weber et al., 2023). Okazuje się, że po 10 latach jeden na trzech pacjentów od początku leczonych OCR nie doświadcza progresji choroby. W tej analizie brak progresji choroby oznaczał brak progresji niesprawności wyrażonej skalą EDSS (definicja jak wyżej) i/lub wydłużenia o ponad 20% czasu wykonania 9HPT i/lub 25FWT. W tej samej grupie leczonych OCR 80% nie potrzebuje wózka inwalidzkiego przy przemieszczaniu się.

Bardzo ciekawą analizę przeprowadzili Butzkueven i wsp. (2022). W badaniu ORATORIO w fazie DBP (double-blind

period) i ECP (*extended controlled period*) redukcja ryzyka osiągnięcia 48-tygodniowej potwierdzonej niesprawności EDSS ≥ 7 pkt, czyli konieczności używania wózka inwalidzkiego przez pacjenta od początku leczonego OCR, wynosiła 46% (współczynnik hazardu – *hazard ratio*, HR = 0,54, 95-procentowy przedział ufności – *95% confidence interval*, 95% CI: 0,31–0,92; $p = 0,022$). Oznacza to, że mediana czasu do momentu konieczności używania wózka inwalidzkiego w grupie leczonych OCR wynosiłaby 19,2 roku, a w grupie placebo – 12,1 roku. Podobne wyniki (12,4 roku) uzyskano w populacji pacjentów z rejestru MSBase (z charakterystyką grupy jak w ORATORIO). Oznacza to, że chorzy leczeni OCR (im wcześniej, tym lepiej) są zmuszeni do używania wózka inwalidzkiego 7,1 roku później (95% CI: –4,3 do 18,4) (Butzkueven *et al.*, 2022).

Do dnia publikacji żadna nowa cząsteczka, oprócz OCR, nie została zarejestrowana w leczeniu postaci pierwotnie postępującej SM.

OMÓWIENIE

OCR stał się dostępny w leczeniu SM dzięki rejestracyjnym badaniom klinicznym. Okazał się nie tylko kolejnym lekiem rozszerzającym możliwość wyboru terapii, ale także prekursorem nowej grupy: przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, które bezdyskusyjnie zalicza się do terapii o wysokiej skuteczności.

OPERA I i II to dwa bliźniacze badania o identycznych protokołach, w których uzyskano niezwykle zbieżne wyniki – w chwili ich zakończenia zwiększało to wiarygodność i świadczyło o powtarzalności uzyskanych wyników (Hauser *et al.*, 2017). Praktykę tę zaimplementowano w innych badaniach (ASCLEPIOS, Hauser *et al.*, 2020a). Zwrócono również uwagę na akumulację niesprawności mimo braku rzutów, stąd dobranie takich, a nie innych punktów końcowych (CDP).

Protokół ORATORIO dawał pacjentom z postacią pierwotnie postępującą nadzieję na leczenie, ale też postawił cząsteczce wysokie wymagania (Montalban *et al.*, 2017). Po raz pierwszy zastosowano nowe wskaźniki skuteczności – NEP i NEPAD (omówione wyżej), a przede wszystkim zwrócono szczególną uwagę na testy oceniające sprawność kończyn górnych i efektywność chodu. Dzięki temu możliwe było po kolejnych latach badań otwarte ujawnienie (zarówno w SM rzutowo-remisyjnym, jak i pierwotnie postępującym), iż stosowanie OCR odsuwało w czasie niesprawność rąk i konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego o kilka lat. We wszystkich badaniach wykazano również, że nawet odroczone o dwa lata leczenie OCR, po stosowaniu placebo lub IFN beta-1a, powodowało uzyskanie takiej samej skuteczności, ale z opóźnieniem. Trzeba podkreślić, że pewnych procesów patologicznych nie można odwrócić, stąd leczenie nie należy opóźniać. Zatem omawiane tutaj badania istotnie wspierają ugruntowaną już dzisiaj tezę o konieczności stosowania leków wysokoefektywnych od początku choroby.

Pozostaje pytanie, jak wykazana w badaniach rejestracyjnych skuteczność OCR przekłada się na praktykę kliniczną, gdy populacja pacjentów jest znacznie bardziej zróżnicowana.

W 2023 roku Montalban i wsp. opublikowali analizę wszystkich dostępnych w marcu 2022 prac przedstawiających leczenie OCR w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zidentyfikowali 435 artykuły, z czego do dalszej analizy zakwalifikowano 52. OCR podawano we wszystkich fenotypach SM. Średni wiek leczonych wahał się od 35 do 62 lat, czas trwania choroby – od 2,8 do 18,7 roku, a EDSS – od 2 do 6,5 pkt na początku leczenia. Generalnie potwierdzono znaczącą redukcję ARR (Sempere *et al.*, 2020), zgodną z wynikami badań OPERA, a w badaniach porównawczych z innymi lekami wykazano wyższość OCR nad fingolimodem (ARR: 0,12 vs 0,41, $p = 0,04$) (Bigaut *et al.*, 2022) i kladrybiną (zmniejszenie ryzyka o 51% – ExpBeta 0,485, 95% CI: 0,264–0,893, $p = 0,020$) (Zanghi *et al.*, 2021). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu po przełączeniu na OCR z fingolimodu (411 pacjentów) wynosiła 52,2 dnia (Zhong *et al.*, 2022), a z natalizumabu (66 pacjentów) – 8,7 miesiąca (Smoot *et al.*, 2021), co bynajmniej nie osłabia pozycji OCR, ale podkreśla negatywne znaczenie wydłużonego czasu trwania *wash-out* po wymienionych lekach (nawet rok po fingolimodzie).

Podobnie, w zakresie wyników badań rejestracyjnych, kształtowały się dane dotyczące CDP. Jedynie w przypadku jednego badania dla ARR i jednego dla CDP wyniki były gorsze, co wynikało prawdopodobnie z wysokiego ARR i EDSS na początku terapii. CDP u chorych z SM rzutowo-remisyjnym stwierdzano u 0–9,5% osób (5 do 946 pacjentów), w postaci pierwotnie postępującej – u 5–37,5% pacjentów leczonych średnio 17 miesięcy. W obydwu fenotypach SM znakomita większość chorych cechowała się w okresie obserwacji stabilnym EDSS albo jego poprawą (Bigaut *et al.*, 2022; Daniels *et al.*, 2020; Fernandez-Diaz *et al.*, 2021; Zhong *et al.*, 2022). W czterech badaniach oceniono wskaźnik NEDA (od 33 do 93 chorych) i wszędzie przekroczył on 50%. Zwrócono tu uwagę, że poza grupą NEDA znajdowali się często pacjenci przełączeni z fingolimodu ($n = 24$), rzadziej z natalizumabu ($n = 5$) (Bigaut *et al.*, 2022; Sempere *et al.*, 2020).

W analizach wpływu OCR na aktywność radiologiczną uzyskano równie spektakularne wyniki jak w badaniach OPERA i ich kontynuacjach, a ewidentnie lepsze w porównaniu z chorymi leczonymi fingolimodem czy kladrybiną (Bigaut *et al.*, 2022; Zanghi *et al.*, 2021).

W niektórych badaniach obserwacyjnych analizowano jakość życia związaną ze zdrowiem. W ciągu sześciu miesięcy wyniki kwestionariuszy MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), BDI-II (Beck Depression Inventory-II), EQ-5D (EuroQol-5 Dimension Index) pozostawały stabilne (Bossart *et al.*, 2022), podobnie jak wyniki MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54) w grupie chorych z postacią pierwotnie postępującą SM, nawet przez 12 miesięcy (Impellizzeri *et al.*, 2019). W jednym z badań wynik w skali MFIS poprawił się; po roku średnia zmiana wynosiła –3,7, $p = 0,02$ (Smoot *et al.*, 2021).

Największym ograniczeniem prezentowanych powyżej badań rzeczywistej praktyki klinicznej jest relatywnie krótki czas obserwacji, ponieważ OCR jest szeroko dostępny od 2017 roku.

PODSUMOWANIE

W badaniach rejestracyjnych OCR w postaci rzutowo-remisyjnej SM osiągnięto wyniki potwierdzające bardzo wysoką skuteczność cząsteczki, z najwyższym wskaźnikiem NEDA w badaniach tego typu.

W postaci pierwotnie postępującej SM po raz pierwszy udowodniono, że terapia może być skuteczna, ponadto zwrócono uwagę na praktyczne wskaźniki skuteczności – sprawność kończyn górnych czy możliwość samodzielnego przemieszczania się. Leczenie OCR oferuje chorym możliwość pozostania samodzielnym o kilka lat dłużej niż w przypadku nieleczenia lub leczenia lekiem o umiarkowanej skuteczności. Istotne jest, że wysoka skuteczność OCR utrzymuje się w kolejnych latach leczenia.

Dwuletni okres braku leczenia lub stosowania IFN beta-1a w obserwacji długoterminowej mocno wspiera tezę o konieczności jak najwcześniejszego rozpoczęcia leczenia lekiem o wysokiej skuteczności, bowiem nie sposób odwrócić dokonanych już zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.

Konflikt interesów

E. Krzystanek otrzymała wynagrodzenie za konsultacje i uczestnictwo w spotkaniach doradczych od: Biogen, Merck Serono, Bayer, Roche, Novartis i Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego; prowadzenie badań klinicznych (PI) dla: Roche, TG Therapeutics, Merck, Biogen, Lundbeck, Janssen; wykłady dla Biogen, Bayer, Novartis, UCB, Roche, Merck Serono, Teva, Lundbeck, Pfizer, Sandoz, Sanofi Genzyme, Grindex i Alfasigma.

R. Bonek otrzymał wynagrodzenie za konsultacje i uczestnictwo w spotkaniach doradczych od: Biogen, Bristol Myers Squibb, Novartis, Roche; prowadzenie badań klinicznych (PI) dla: Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, Teva; wykłady dla Biogen, Bristol Myers Squibb, Merck, Novartis, Roche, Sanofi.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt manuskryptu; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: EK, RB.

Piśmiennictwo

Atlas of MS – 3rd edition. Multiple Sclerosis International Federation, 2020.

Bigaut K, Kremer L, Fabacher T et al.: Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol* 2022; 269: 3295–3300.

Bossart J, Kamm CP, Kaufmann M et al.: Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR): Real-world disease-modifying therapy usage in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: cross-sectional data from the Swiss Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 60: 103706.

Browne P, Chandraratna D, Angood C et al.: Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–1024.

Butzkueven H, Spelman T, Horakova D et al.: Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. *Eur J Neurol* 2022; 29: 1082–1090.

Daniels K, van der Nat PB, Frequin STFM et al.: Real-world results of ocrelizumab treatment for primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2020; 2020: 5463451.

Fernandez-Diaz E, Perez-Vicente JA, Villaverde-Gonzalez R et al.: Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in a Spanish population. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 385–394.

Fox EJ, Markowitz C, Applebee A et al.: Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler* 2018; 24: 1862–1870.

Giovannoni G, Kappos L, de Seze J et al.: Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 7.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA OLE. Presented at ECTRIMS 2021. Poster number P723.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al.: ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020a; 383: 546–557.

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al.: OPERA I and OPERA II Clinical Investigators: Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234.

Hauser SL, Kappos L, Arnold DL et al.: Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020b; 95: e1854–e1867.

Howard J, Trevick S, Younger DS: Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2016; 34: 919–939.

Impellizzeri M, Moiola L, Robotti M et al.: A 1 year follow-up study of an Italian cohort of primary progressive multiple sclerosis (PPMS) patients treated with ocrelizumab: changes of clinical, radiological, psychological and biological markers. *Eur J Neurol* 2019; 26 (Suppl 1): 662.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.: ORATORIO Clinical Investigators: ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.

Montalban X, Matthews PM, Simpson A et al.: Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10: 302–311.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.

Polman CH, Reingold SC, Edan G et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.

Samjoo IA, Drudge C, Walsh S et al.: Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2023; 12: e230016.

Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I et al.: Ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world study from Spain. *Front Neurol* 2020; 11: 592304.

Smoot K, Chen C, Stuchiner T et al.: Clinical outcomes of patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in a US community MS center: an observational study. *BMJ Neurol Open* 2021; 3: e000108.

Smoot K, Gervasi-Follmar T, Marginean H et al.: Evaluating the efficacy and safety of transitioning patients from natalizumab to ocrelizumab. *Mult Scler J* 2021; 27 (2 Suppl): 653.

Weber MS, Kappos L, Hauser SL et al.: The patient impact of 10 years of ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: long-term data from the phase III OPERA and ORATORIO studies. P302. Presented at the 9th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting, 11–13 October 2023, Milan, Italy.

Wolinsky JS, Vermersch P, Hartung HP et al.: Sustained reduction in 48-week confirmed disability progression in patients with PPMS treated with ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 8-year follow-up. Presented at ECTRIMS 2021. Presentation number P158.

Zanghi A, Gallo A, Avolio C et al.: Exit strategies in natalizumab-treated RRMS at high risk of progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicentre comparison study. *Neurotherapeutics* 2021; 18: 1166–1174.

Zhong M, van der Walt A, Stankovich J et al.: Prediction of multiple sclerosis outcomes when switching to ocrelizumab. *Mult Scler* 2022; 28: 958–969.