Cytowanie: Selmaj K, Selmaj I: Nowe kierunki rozwoju terapii okrelizumabem w stwardnieniu rozsianym: wyższe dawkowanie i terapia podskórna. Aktualn Neurol 2023; 23 (3): 118–124. DOI: 10.15557/AN.2023.0018.

Otrzymano: 06.12.2023
Zaakceptowano: 15.12.2023
Opublikowano: 28.12.2023

Krzysztof Selmaj[1,2], Igor Selmaj[2]

Nowe kierunki rozwoju terapii okrelizumabem w stwardnieniu rozsianym: wyższe dawkowanie i terapia podskórna

New directions in ocrelizumab therapy in multiple sclerosis: higher doses and subcutaneous therapy

[1] Neurologia, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska
[2] Neurologia, Centrum Neurologii w Łodzi, Łódź, Polska
Adres do korespondencji: Krzysztof Selmaj, Neurologia, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Warszawska 30, 10-081 Olsztyn, e-mail: kselmaj@gmail.com

https://doi.org/10.15557/AN.2023.0018

ORCID iDs
1. Krzysztof Selmaj https://orcid.org/0000-0003-1213-7218
2. Igor Selmaj https://orcid.org/0000-0001-5426-8203

Streszczenie

Okrelizumab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 zarejestrowanym do leczenia stwardnienia rozsianego w postaci rzutowej i pierwotnie postępującej. Lek ten stosuje się w dawce 600 mg dożylnie co 6 miesięcy. Okrelizumab jest lekiem wysoko skutecznym, który prowadzi do zahamowania procesów zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym i niemal całkowitego zahamowania występowania nowych zmian aktywnych w badaniu rezonansu magnetycznego i rzutów choroby. Analiza badań farmakokinetycznych i wyniki *post hoc* badań rejestracyjnych okrelizumabu wskazują, iż wyższe dawki leku od obecnie zalecanych mogą zwiększyć jego skuteczność. Wyniki te ujawniły, że wyższa ekspozycja na okrelizumab zależna od mniejszej masy ciała pacjenta związana jest z większą deplecją limfocytów B i mniejszym ryzykiem progresji niesprawności niezależnej od rzutów (*progression independent of relapse activity*, PIRA) u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto stwierdzono silny związek pomiędzy wielkością ekspozycji na okrelizumab a zmniejszonym ryzykiem rozwoju nowych i powiększających się zmian T2 w rezonansie magnetycznym. Obecnie trwają dwa randomizowane badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo standardowej dawki dożylnej okrelizumabu – 600 mg z dawką wyższą – 1200 lub 1800 mg. Kolejnym nowym kierunkiem rozwoju terapii okrelizumabem w stwardnieniu rozsianym są badania nad podawaniem tego leku w formie podskórnej. Z opublikowanych ostatnio rezultatów badania OCARINA wynika, że okrelizumab podawany podskórnie nie wykazuje różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych, rezonansowych i klinicznych w porównaniu z podawaniem dożylnym. Bezpieczeństwo leczenia podskórnego nie różniło się od dożylnego poza występowaniem umiarkowanych lokalnych objawów okołoiniekcyjnych.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, okrelizumab, niesprawność

Abstract

Ocrelizumab is the first anti-CD20 monoclonal antibody approved for the treatment of relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Ocrelizumab is administered intravenously (i.v.) at a dose of 600 mg every six months. It is a highly effective drug strongly inhibiting inflammatory changes in the central nervous system, which nearly completely prevents the development of new active magnetic resonance imaging lesions and clinical relapses. Pharmacokinetic studies and data from *post hoc* analyses of ocrelizumab pivotal studies suggest that a higher dose than the current dose level might have a stronger therapeutic impact. These results revealed that higher ocrelizumab exposure dependent on lower body mass correlated with increased B cell depletion and reduced risk of disability progression independent of relapse activity (PIRA). In addition, higher ocrelizumab exposure showed a correlation with decreased development of new and enlarging T2 magnetic resonance imaging lesions. Two randomised studies are currently under way to compare the efficacy and safety of the standard i.v. dose of 600 mg versus higher doses (1,200 mg or 1,800 mg) in multiple sclerosis patients. Another new direction in the development of ocrelizumab therapy in multiple sclerosis is subcutaneous (s.c.) drug administration. Recent data from the OCARINA study revealed that s.c. ocrelizumab was not inferior to the i.v. administration with respect to pharmacokinetics, magnetic resonance imaging activity, and clinical relapses. The safety of s.c. ocrelizumab was found to be comparable to the i.v. form, with a higher rate of mild local injection reactions.

Keywords: multiple sclerosis, ocrelizumab, disability

© 2023 Selmaj et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

WSTĘP

Okrelizumab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, które uzyskało wskazanie rejestracyjne do leczenia postaci rzutowej (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) i postaci pierwotnie postępującej (*primary progressive multiple sclerosis*, PPSM) stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) (Greenfield i Hauser, 2018). Wyniki dwóch badań rejestracyjnych OPERA I i II w populacji pacjentów z postacią RRMS jednoznacznie wykazały bardzo wysoką skuteczność okrelizumabu stosowanego we wlewach dożylnych w dawce 600 mg co 6 miesięcy (Hauser *et al.*, 2017). Skuteczność ta przede wszystkim dotyczyła hamowania procesów zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, co skutkowało niemal całkowitym zablokowaniem występowania zmian wzmacniających się po podaniu środka kontrastującego oraz nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w badaniu rezonansu magnetycznego (*resonance magnetic imaging*, MRI) oraz bardzo wyraźnym zmniejszeniem rzutów klinicznych choroby. Wpływ okrelizumabu na postęp niesprawności był istotny, ale nieco mniejszy w porównaniu z redukcją rocznego wskaźnika rzutów choroby. Wykazano również, że zmniejszenie ryzyka niesprawnością dotyczyło przede wszystkim niesprawności niezależnej od rzutów (*progression independent of relapse activity*, PIRA) (Kappos *et al.*, 2020). W badaniu ORATORIO potwierdzono korzystny wpływ okrelizumabu na zmniejszenie ryzyka rozwoju PIRA wśród pacjentów z postacią PPSM (Montalban *et al.*, 2017). Wyniki grupowych analiz farmakokinetycznych i farmakodynamicznych uzyskane w badaniach OPERA I, OPERA II i ORATORIO wykazały istotną zależność pomiędzy wysokością stężenia okrelizumabu w surowicy i dawką ekspozycyjną a stopniem deplecji limfocytów B (Turner *et al.*, 2019). Ponadto stwierdzono wysoką zależność pomiędzy stężeniem okrelizumabu w surowicy pacjentów a ich masą ciała. Pacjenci z niższą masa ciała mieli większe stężenia okrelizumabu. W konsekwencji zsumowane wyniki obu badań OPERA wykazały, iż u pacjentów z niższą masą ciała – wskaźnik BMI (*body mass index*) <25 kg/m^2 – wpływ okrelizumabu na zmniejszenie niesprawności potwierdzanej po 12 (*time to 12 weeks confirmed disability progression*, 12wCDP) lub 24 tygodniach (*time to 24 weeks confirmed disability progression*, 24wCDP) był większy. Wyniki te pociągnęły za sobą dalsze pogłębione analizy dotyczące hipotezy, iż wyższa ekspozycja pacjentów na okrelizumab z uwzględnieniem ich masy ciała może w sposób istotny prowadzić do skuteczniejszej deplecji limfocytów B i wyższej skuteczności leczenia, w szczególności w zakresie wpływu okrelizumabu na zmniejszone ryzyko rozwoju niesprawności (Hauser *et al.*, 2023).

Kolejnym ważnym zagadnieniem w rozwoju terapii okrelizumabem są badania nad jego drogą podania. Aktualnie zarejestrowana jest forma dożylna podawania okrelizumabu. Badania przedkliniczne wykazały istotne różnice w farmakokinetyce pomiędzy podaniem dożylnym a podskórnym tego leku. Po podaniu podskórnym istotnie więcej okrelizumabu lokalizuje się w pachowych i pachwinowych węzłach chłonnych (Torres *et al.*, 2022). Stwarza to warunki do szybszego kontaktu przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 z limfocytami B. Wykazano również, że mniejsze dawki okrelizumabu podanego podskórnie wywołują podobną deplecje limfocytów B we krwi i węzłach chłonnych jak wyższe dawki (Migotto *et al.*, 2018). Konsekwentnie badania z rituksymabem, chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, wykazały, iż po podaniu podskórnym zmniejszała się liczba limfocytów B w ogniskach chorobowych w mózgu w modelu doświadczalnym SM (Roodselaar *et al.*, 2021). Powyższe wyniki sugerowały, że podskórne podanie okrelizumabu może mieć skuteczność porównywalną do terapii dożylnej w SM z zachowaniem korzyści związanej z krótkim czasem trwania i wygodą podania podskórnego. W celu odpowiedzi na to pytanie podjęto badanie randomizowane fazy 3. – OCARINA, porównujące farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu podawanego podskórnie lub dożylnie u pacjentów z postacią RRMS i PPMS (Newsome *et al.*, 2023b). W niniejszej pracy przedstawiono dotychczasowe wyniki badań i analiz na temat skuteczności i bezpieczeństwa wyższej niż standardowa dawki dożylnej okrelizumabu oraz wyniki porównawcze terapii podskórnej *versus* dożylnej okrelizumabu w SM. Wyniki dotyczące wyższych dawek leku pochodzą przede wszystkim z analizy *post hoc* z trzech rejestracyjnych badań: OPERA I, OPERA II i ORATORIO. Dane na temat podskórnego stosowania okrelizumabu pochodzą z prospektywnego randomizowanego badania OCARINA II.

BRAK KORELACJI POMIĘDZY WIELKOŚCIĄ EKSPOZYCJI NA OKRELIZUMAB A AKTYWNOŚCIĄ RZUTOWĄ SM

Ekspozycję na okrelizumab zdefiniowano jako średnie stężenie leku w okresie 6 miesięcy leczenia (C_{mean}). Pacjenci z obu badań OPERA zostali podzieleni na cztery kwartyle w zależności od stężenia okrelizumabu w surowicy mierzonego w 1., 24., 48., 72., 84. i 96. tygodniu leczenia. Wartości kwartyli (1.–4.) wyznaczone zakresem stężeń okrelizumabu wynosiły <15,4, ≥15,4–<18,7, ≥18,7–<22,2 i ≥22,2 µg/ml. W żadnym okresie nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem okrelizumabu z poszczególnych kwartyli a rocznym wskaźnikiem rzutów (*annualised relapse rate*, ARR). ARR dla pacjentów leczonych okrelizumabem wyniósł odpowiednio dla kwartyli od najmniejszej do największej ekspozycji: 0,14, 0,18, 0,13 i 0,17, a ARR w grupie kontrolnej leczonej interferonem beta wyniósł 0,29. Wyniki te nie wykazały korelacji pomiędzy ARR a wielkością ekspozycji na okrelizumab. Uzyskane dane sugerują, że aktualne stężenie 600 mg jest wystarczające do maksymalnego zahamowania aktywności zapalnej w mózgu pacjentów chorujących na SM i dlatego pacjenci z kwartyli z najniższym stężeniem leku wykazali taką samą skuteczność w zakresie ograniczania rzutów choroby jak pacjenci z kwartyli z najwyższym stężeniem leku.

KORELACJA POMIĘDZY WIELKOŚCIĄ EKSPOZYCJI NA OKRELIZUMAB, MASĄ CIAŁA I STOPNIEM DEPLECJI LIMFOCYTÓW B A RYZYKIEM ROZWOJU NIESPRAWNOŚCI U PACJENTÓW Z POSTACIĄ RRMS

Korelacja pomiędzy wielkością ekspozycji na okrelizumab a ryzykiem rozwoju niesprawności ocenianym w Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Przeprowadzona analiza dotyczyła badań rejestracyjnych OPERA I i OPERA II. Wykazano, że pacjenci z RRMS z kwartyli z większą ekspozycją na okrelizumab mieli mniejsze ryzyko rozwoju niesprawności potwierdzonej po 24 tygodniach (24wCDP) w porównaniu z pacjentami z kwartyli o niższej ekspozycji. Ryzyko rozwoju 24wCDP pomiędzy połączonymi dwoma kwartylami o wyższym stężeniu okrelizumabu w surowicy w stosunku do połączonych kwartyli o mniejszym stężeniu wyniosło H = 0,52 (tab. 1). Analogicznie porównanie względnego zmniejszenia ryzyka rozwoju niesprawności pomiędzy pacjentami leczonymi okrelizumabem a chorymi leczonymi interferonem beta w poszczególnych kwartylach było najkorzystniejsze w grupie pacjentów z kwartyli z najwyższym stężeniem okrelizumabu w surowicy. Zmniejszone ryzyko 24wCPD wyniosło odpowiednio 0,34, 0,47, 0,85 i 0,70 dla kwartyli od najwyższych stężeń okrelizumabu w surowicy do najniższych.

Korelacja pomiędzy masą ciała a ryzykiem rozwoju niesprawności ocenianym w skali EDSS

Pacjenci z RRMS z badań rejestracyjnych zostali podzieleni na cztery kwartyle w zależności od masy ciała. Przeprowadzona analiza zależności ryzyka 24wCPD od masy ciała wykazała, iż pacjenci z kwartylu z najniższą masą ciała mieli najdłuższy czas od stwierdzenia 24wCPD. Zmniejszenie ryzyka 24wCPD w zależności od kwartylu od najmniejszej masy ciała do największej wyniosło odpowiednio 0,21, 0,59, 0,96, 0,79. Bezpośrednie porównanie pacjentów RRMS z dwóch kwartyli z najniższą masa ciała z pacjentami z dwóch kwartyli z największą masą ciała potwierdziło, iż ci pierwsi mieli statystycznie istotnie mniejsze ryzyko rozwoju 24wCPD – $p = 0{,}016$ (tab. 1).

Korelacja pomiędzy stopniem deplecji limfocytów B a ryzykiem rozwoju niesprawności ocenianym w skali EDSS

Analiza porównawcza wpływu stopnia deplecji limfocytów B na ryzyko rozwoju niesprawności z badań rejestracyjnych oraz z badań kontynuacyjnych (*open-label extension*, OLE) pacjentów z RRMS wykazała, że pacjenci z większym stopniem deplecji (liczba limfocytów B w surowicy równa 0) mieli mniejsze ryzyko 24wCPD w porównaniu z pacjentami z mniejszą deplecją. Ryzyko 24wCPD dla pacjentów z liczbą komórek CD19 1–5/µl wyniosło 1,36 w stosunku do pacjentów z zerową liczbą limfocytów B, CD19 = 0, z kolei dla pacjentów z liczbą komórek CD19 >5/µl – 1,43. Analogicznie ryzyko 24wCPD pacjentów z RRMS leczonych okrelizumabem w fazie zaślepionej z liczbą limfocytów B poniżej mediany *versus* powyżej mediany w stosunku do pacjentów leczonych interferonem wynosiło odpowiednio H = 0,38 i H = 0,73.

RRMS					
	24wCDP	**T25FW**	**9HPT**	**N/E T2**	**GD+**
Wysoka/niska ekspozycja	0,52, $p = 0{,}02$	0,70, $p = 0{,}13$	1,47, $p = 0{,}46$	0,46, $p = 0{,}01$	1,14, $p = 0{,}82$
Wysoka/niska m.c.	2,39, $p = 0{,}016$				
PPMS					
Wysoka/niska ekspozycja	0,76, $p = 0{,}10$	0,94, $p = 0{,}66$	0,99, $p = 0{,}97$	1,28, $p = –0{,}65$	ND
Wysoka/niska m.c.	1,27, $p = 0{,}39$				
Ekspozycja i masa ciała (m.c.) wysoka = 2 kwartyle powyżej średniej, niska = 2 kwartyle poniżej średniej.					
RRMS – *relapsing-remitting multiple sclerosis*, postać rzutowa stwardnienia rozsianego; **24wCDP** – *time to 14 weeks confirmed disability progression*, progresja niesprawności mierzona skalą EDSS potwierdzona po 24 tygodniach; **T25FW** – *Timed 25 Foot Walk*, progresja niesprawności mierzona testem szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) potwierdzona po 24 tygodniach; **9HPT** – *Nine-Hole Peg Test*, progresja niesprawności mierzona testem 9 kołków, oceniającym sprawność motoryczną kończyn górnych, potwierdzona po 24 tygodniach; **N/E T2** – nowe i powiększające się zmiany T2; **GD+** – zmiany wychwytujące gadolin; **PPSM** – *primary progressive multiple sclerosis*, postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego; **ND** – nie dotyczy.					

*Tab. 1. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio*, HR) w zależności od wielkości ekspozycji na okrelizumab i masę ciała dla progresji 24wCDP, T25FW, 9HPT, nowych i powiększających się zmian T2 i zmian Gd+ (Hauser* et al.*, 2023)*

Korelacja pomiędzy stopniem ekspozycji na okrelizumab a wynikiem testu szybkości chodzenia (T25FW) i wynikiem testu sprawności motorycznej kończyn górnych (9HPT)

Analiza dodatkowych parametrów oceny niesprawności pacjentów leczonych okrelizumabem w zależności od ekspozycji na lek wykazała, że pacjenci z wyższą ekspozycją (kwartyl 3. i 4.) mieli zmniejszone ryzyko pogorszenia testu T25FW (Timed 25 Foot Walk) o 20% w stosunku do pacjentów z niższą ekspozycją (kwartyl 1. i 2.) – H = 0,70 (tab. 1). Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy stopniem ekspozycji na okrelizumab a ryzykiem pogorszenia testu sprawności kończyn górnych (Nine-Hole Peg Test, 9HPT) o 20%.

KORELACJA POMIĘDZY WIELKOŚCIĄ EKSPOZYCJI NA OKRELIZUMAB, MASĄ CIAŁA I STOPNIEM DEPLECJI LIMFOCYTÓW B A RYZYKIEM NIESPRAWNOŚCI U PACJENTÓW Z POSTACIĄ PPSM

Analiza zależności rozwoju 24wCDP od wielkości ekspozycji na okrelizumab, masy ciała pacjentów i stopnia deplecji

DOI: 10.15557/AN.2023.0018 AKTUALN NEUROL 2023, 23 (3), p. 118–124

limfocytów B w populacji pacjentów z postacią PPSM przeprowadzona została w sposób analogiczny do wyżej przedstawionej analizy pacjentów z postacią RRMS. Wartości kwartyli dla stężenia okrelizumabu wśród pacjentów z postacią PPSM wynosiły <15,8, ≥15,8–<18,9, ≥18,9–<23,2 i ≥23,2 μg/ml. Analiza ta wykazała trendy analogiczne do zaobserwowanych w populacji pacjentów z RRMS, ale w przypadku postaci PPSM nie osiągnięto istotności statystycznej zaobserwowanych różnic 24w CDP w zależności od wielkości ekspozycji, masy ciała i stopnia deplecji limfocytów B. Podobnie nie stwierdzono istotności statystycznej w analizie wpływu wielkości ekspozycji, masy ciała i stopnia deplecji limfocytów B na ryzyko pogorszenia wyniku testów T25FW i 9HPT. Możliwym wytłumaczeniem braku istotności statystycznej może być mniejsza grupa pacjentów z postacią PPSM w badaniu ORATORIO (n = 732) niż w połączonych badaniach OPERA, w których uczestniczyło dwa razy więcej chorych z postacią RRMS (n = 1656).

WPŁYW WYJŚCIOWEGO STOPNIA NIESPRAWNOŚCI (*BASELINE EDSS*) NA ZAOBSERWOWANĄ ZALEŻNOŚĆ ZMNIEJSZENIA RYZYKA ROZWOJU 24WCDP OD WIELKOŚCI EKSPOZYCJI NA OKRELIZUMAB

Pacjenci z postacią RRMS i wyjściowym wynikiem w skali EDSS >4 mieli znacznie słabiej zaznaczoną korelację pomiędzy zmniejszonym ryzykiem 24wCDP a wielkością ekspozycji na okrelizumab. Takiej zależności nie stwierdzono u pacjentów z postacią PPSM. Tutaj jednak czynnikiem ograniczającym zmniejszenie ryzyka 24wCDP u pacjentów z wysoką ekspozycją na okrelizumab był czas od pierwszych objawów krótszy niż 5 lat.

KORELACJA POMIĘDZY WIELKOŚCIĄ EKSPOZYCJI NA OKRELIZUMAB A RYZYKIEM POJAWIENIA SIĘ AKTYWNOŚCI REZONANSOWEJ SM

Zmiany wzmacniające się po gadolinie

W związku z bardzo silnym, prawie całkowitym hamowaniem pojawiania się zmian wzmacniających się po gadolinie analiza zależności obecności tych zmian od wielkości ekspozycji na okrelizumab nie była możliwa do przeprowadzenia.

Zmiany nowe i powiększające się w sekwencji T2

W populacji pacjentów z RRMS stwierdzono silny związek pomiędzy wielkością ekspozycji na okrelizumab a zmniejszonym ryzykiem rozwoju nowych i powiększających się zmian T2 w badaniu MRI. Pacjenci z wysoką ekspozycją (kwartyle 3. i 4.) wykazali zmniejszone ryzyko pojawienia się nowych i powiększających się zmian T2 w stosunku do pacjentów z niższą ekspozycją (kwartyle 1. i 2.) – HR = 0,46. Podobnej zależności nie zaobserwowano u pacjentów z postacią PPSM (tab. 1).

Atrofia mózgu

Zarówno u pacjentów z RRMS, jak i PPSM badania wolumetryczne wykazały trend w zmniejszeniu tempa atrofii istoty szarej w zależności od większej ekspozycji na okrelizumab. U pacjentów z RRMS z większą ekspozycją stwierdzono z kolei paradoksalnie większą atrofię całego mózgu i istoty białej, co może wynikać ze zjawiska pseudoatrofii spowodowanej silnym antyzapalnym wpływem okrelizumabu na ogniska zapalne w istocie białej. Takiej zależności nie odnotowano wśród pacjentów z postacią PPSM.

BRAK ZALEŻNOŚCI CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA OBJAWÓW UBOCZNYCH OD WIELKOŚCI EKSPOZYCJI NA OKRELIZUMAB

Nie stwierdzono, aby pacjenci z postacią RRMS i PPSM z większą ekspozycją na okrelizumab mieli więcej objawów ubocznych, poważnych objawów ubocznych, infekcji i reakcji związanych z wlewami.

BADANIE OCARINA I

W ramach tego badania fazy Ib przeprowadzono analizę wyboru podskórnej dawki okrelizumabu ekwiwalentnej do dawki dożylnej 600 mg podawanej co 6 miesięcy. W planie było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obu tych form podawania leku w terapii pacjentów z SM (Newsome *et al.*, 2023a). W badaniu uczestniczyło 131 pacjentów z postacią RRMS i PPSM, w wieku 18–65 lat, o stopniu niesprawności od 0 do 6,5 w EDSS. W badaniu brały udział dwie grupy pacjentów: wcześniej leczeni okrelizumabem i dotychczas pozostający bez leczenia (naiwni terapeutycznie). Analiza farmakokinetyczna, pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (*area under the curve* – AUC_{1-12w}), pozwoliła na stwierdzenie, iż dawka podskórna 920 mg jest porównywalna z dawką dożylną 600 mg (tab. 2). Dawka ta wykazała skuteczną deplecję limfocytów B, <5 komórek/μl krwi, porównywalną z wynikami przy stosowaniu okrelizumabu dożylnie. Nie stwierdzono występowania przeciwciał anty-okrelizumab, a profil bezpieczeństwa był porównywalny ze znanym wcześniej z badań okrelizumabu podawanego dożylnie. Miejscowe reakcje w miejscu iniekcji występowały u 52% pacjentów i miały nieduże nasilenie (stopień 1. i 2.). Częstość ich występowania malała z czasem trwania terapii i nie spowodowała przerwania leczenia u żadnego z pacjentów. Zdecydowana większość chorych – 93,9% – była usatysfakcjonowana lub bardzo usatysfakcjonowana, a 87,8% uważało, iż podskórne podawanie okrelizumabu było wygodne lub bardzo wygodne (analiza wyników specjalnego

	920 mg s.c.	**600 mg** *i.v.*
Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max})	132 µg/ml	137 µg/ml
Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu ($AUC_{1–12w}$)	3500 µg/ml/dobę	2750 mg/ml/dobę
N/E T2 (24w)	0	0
GD+ (24w)	0	0
N/E T2 – nowe i powiększające się zmiany T2; **GD+** – zmiany wychwytujące gadolin.		

Tab. 2. Porównanie wyników farmakokinetycznych i rezonansowych pomiędzy podaniem okrelizumabu podskórnym i dożylnym

kwestionariusza – Therapy Administration Satisfaction Questionnaire, TASQ).

BADANIE OCARINA II

W tym badaniu fazy IIIb porównano podskórną dawkę okrelizumabu 920 mg z dawką dożylną 600 mg. Pierwszoplanowym punktem końcowym oceny było porównanie farmakokinetyki (poziom stężenia okrelizumabu w surowicy oraz pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) po podaniu 920 mg okrelizumabu podskórnie lub 600 mg dożylnie po 12 tygodniach (Newsome *et al.*, 2023b). Dodatkowe punkty oceny uwzględniały: parametry MRI, liczbę rzutów choroby, farmakodynamikę, parametry bezpieczeństwa i immunogenność oceniane w 24. tygodniu. W badaniu uczestniczyło 236 pacjentów z postaciami RRMS i PPSM. Od 24. tygodnia wszyscy pacjenci otrzymywali okrelizumab podskórnie. W 12. tygodniu ekspozycja na okrelizumab określona przez maksymalne stężenie okrelizumabu w surowicy (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia okrelizumabu we krwi od czasu ($AUC_{1–12w}$) nie różniła się pomiędzy podaniem podskórnym i dożylnym (tab. 2), a geometryczna porównawcza średnia stężenia wyniosła 0,96. Warunek równoważności dawki podskórnej 920 mg i dawki dożylnej 600 mg został w pełni spełniony. Obie dawki leku powodowały niemal identyczną, wysoką deplecję limfocytów B. W badaniu MRI obie dawki okrelizumabu spowodowały zmniejszenie liczby zmian aktywnych i nowych oraz powiększających się zmian T2 do zera w 24. tygodniu (tab. 2). W obu grupach stwierdzono jedynie po jednym rzucie choroby. Profil bezpieczeństwa był porównywalny. W grupie z podaniem podskórnym reakcje miejscowe okołoiniekcyjne (zaczerwienienie, ból, obrzęk) wystąpiły u 45,8% pacjentów, a w grupie dożylnej objawy okołowlewowe u 16,9%. Żaden objaw uboczny nie prowadził do wstrzymania leczenia. Nie zaobserwowano ani jednego przypadku pojawienia się przeciwciał anty-okrelizumab ani przeciwciał przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie (*recombinant human hyaluronidase*, rHuPH20). W toku jest kontynuacja tego badania do 96. tygodnia leczenia, w której wszyscy pacjenci otrzymują okrelizumab podskórnie co 24 tygodnie.

PODSUMOWANIE

Okrelizumab stosowany jest w standardowej dawce 600 mg dożylnie co 6 miesięcy (Hauser *et al.*, 2020). Takie dawkowanie powoduje szybkie – w ciągu 4 tygodni – zahamowanie występowania zmian zapalnych w mózgu ocenianych w badaniu MRI oraz zahamowanie występowania rzutów klinicznych w ciągu 8 tygodni (Barkhof *et al.*, 2019). Mniej jasne jest, w jaki sposób okrelizumab ogranicza rozwój niesprawności u pacjentów z SM. Procesy patologiczne odpowiedzialne za niesprawność w SM nie są wystarczająco znane, jednak wydaje się, że różnią się od mechanizmów doprowadzających do klasycznych zmian zapalnych wywołujących aktywne zmiany MRI i rzuty choroby (Mahad *et al.*, 2015). W szczególności dotyczy to niesprawności niezależnej od rzutów (PIRA) (Giovannoni *et al.*, 2022). W tym rodzaju niesprawności istotną rolę odgrywają wolno powiększające się, przewlekle aktywne plaki, demielinizacja istoty szarej, zmiany zapalne w oponach mózgowo-rdzeniowych związane z grudkami limfatycznymi limfocytów B oraz rozlana aktywacja mikrogleju (Magliozzi *et al.*, 2023). Nie wiadomo, w jaki sposób okrelizumab działa na te procesy patologiczne. W tym kontekście szczególnie interesujące są obserwacje z zsumowanej analizy *post hoc* badań rejestracyjnych OPERA I i II, które ujawniły zależności wpływu okrelizumabu na rozwój niesprawności od masy ciała pacjentów (Turner *et al.*, 2019). Pacjenci z postacią RRMS z mniejszą masą ciała mieli korzystniejszy efekt dotyczący zahamowania niesprawności. Wyniki te sugerują, iż obecnie stosowana dawka okrelizumabu nie osiągnęła maksymalnego efektu w zakresie wpływu na postęp niesprawności, w przeciwieństwie do wpływu tego leku na klasyczne zmiany zapalne, rzuty choroby i aktywne zmiany w MRI. Te ostatnie pod wpływem okrelizumabu prawie całkowicie ustępują. Dalsza analiza wyników badań rejestracyjnych okrelizumabu – OPERA I i II oraz ORATORIO – wykazała, iż pacjenci z większą ekspozycją na okrelizumab osiągali lepsze wyniki w zakresie hamowania niesprawności mierzonej kilkoma metodami: oceną EDSS potwierdzaną po 12 i 24 tygodniach, oceną szybkości chodzenia (T25FW) oraz oceną sprawności motorycznej kończyn górnych (9HPT) (Hauser *et al.*, 2023). Uwzględniając bardzo silne hamowanie rzutów choroby przez okrelizumab, należy przyjąć, że to działanie hamujące progresję dotyczy przede wszystkim progresji niezależnej od rzutów (PIRA). Stwierdzenie to znajduje potwierdzenie w badaniu wpływu okrelizumabu na progresję niesprawności wśród pacjentów z postacią PPSM, gdzie rzuty występują znacznie rzadziej niż w postaci RRMS. Wyniki korespondujące z powyższymi obserwacjami klinicznymi uzyskano we wcześniejszych badaniach farmakokinetycznych. Te ostatnie wykazały, że wyższe dawki okrelizumabu powodują większą deplecję limfocytów B i ich wolniejsze odtworzenie (Gibiansky *et al.*, 2021). Rezultaty bezpośrednio korelowały z masą ciała pacjentów, a masa ciała była również jednym z głównych czynników determinujących tempo repopulacji limfocytów B.

DOI: 10.15557/AN.2023.0018 AKTUALN NEUROL 2023, 23 (3), p. 118–124

Drugą determinantą w zakresie szybkości repopulacji limfocytów B po zaprzestaniu terapii okrelizumabem jest genotyp receptora Fc (Anolik *et al.*, 2003). Pewne trudności w ocenie znaczenia wyników badań farmakokinetycznych związane są z tym, iż badania te opierają się niemal wyłącznie na danych dotyczących skuteczności deplecji limfocytów B z krwi, która jest rezerwuarem tylko 2% ustrojowych limfocytów B (Dock *et al.*, 2017). Nie jest jasne, jaka jest skuteczność oddziaływania okrelizumabu na limfocyty B poza krwią, ale można przypuszczać, że aktualnie stosowana dawka okrelizumabu eliminuje limfocyty B zlokalizowane w drugo- i trzeciorzędowych organach limfatycznych znacznie mniej skutecznie niż we krwi. W tym kontekście niezwykle istotne są wyniki analizy farmakokinetycznej wszystkich badań rejestracyjnych okrelizumabu. Te wykazały, że mniejsza ekspozycja na lek powodowała niekompletną deplecję limfocytów B nawet we krwi i ich większą liczebność przed podaniem kolejnej dawki okrelizumabu, a to z kolei korelowało z większym ryzykiem progresji niesprawności (Hauser *et al.*, 2023). Tak więc korzystny efekt zahamowania rozwoju niesprawności zależał od większej deplecji limfocytów B. Bardzo ważnym zagadnieniem w poszukiwaniu optymalnej dawki okrelizumabu było stwierdzenie, iż u pacjentów z wyższą ekspozycją na okrelizumab nie stwierdzono zwiększonego ryzyka objawów ubocznych, w szczególności większej częstości infekcji. Rozwiało to obawy o zwiększone ryzyko działań niepożądanych przy wysokich dawkach okrelizumabu. Dane *post hoc* na temat skuteczniejszego wpływu większej ekspozycji na okrelizumab na ograniczanie ryzyka niesprawności były argumentem za zastosowaniem w leczeniu SM wyższych dawek okrelizumabu niż standardowe 600 mg. Obecnie trwają dwa randomizowane badania fazy IIIb – jedno w postaci RRMS (MUSETTE) i drugie w postaci PPSM (GAVOTTE), porównujące skuteczność okrelizumabu w grupach pacjentów leczonych co 24 tygodnie dożylną dawką 600 mg lub 1200 mg (przy wadze pacjenta <75 kg) lub 1800 mg (przy wadze >75 kg). Wyniki tych badań będą miały rozstrzygające znaczenie dla odpowiedzi na pytanie, czy wyższa dawka okrelizumabu skuteczniej zahamuje rozwój niesprawności u pacjentów chorujących na SM.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami okrelizumab jest stosowany dożylnie we wlewach kroplowych. Ta forma podawania leku wymaga długich wizyt pacjenta w szpitalu lub ambulatorium (aczkolwiek tylko raz na pół roku). Wymagany czas podania kolejnych dawek leku to 2 godziny; jeśli dodamy do tego czas badania lekarskiego, oczekiwania na badania laboratoryjne i dojazdu do ośrodka, to okaże się, że chory musi liczyć się z całodniową procedurą (Zanetta *et al.*, 2024). Nie dziwi zatem zainteresowanie pacjentów krótszym czasem podawania leku. Taką możliwość oferuje forma podskórna okrelizumabu – w tym przypadku procedura trwa tylko 8–10 min i może być wykonana w warunkach ambulatoryjnych. Ponadto w przypadku podawania podskórnego okrelizumabu nie jest wymagana dożylna premedykacja metyloprednizolonem (30 min przed podaniem leku) – stosuje się jedynie deksametazon doustnie. Dodatkowo wyniki badań przedklinicznych sugerują, iż okrelizumab podawany podskórnie może mieć dodatkową przewagę nad terapią dożylną: szybszy kontakt z drugorzędowymi organami immunologicznymi i większe stężenie w regionalnych węzłach chłonnych, co potencjalnie może powodować skuteczniejszą interakcję z limfocytami B i ich eliminację również poza kompartmentem krwi obwodowej. Opublikowane ostatnio wyniki badania OCARINA II, porównujące podanie podskórne z dożylnym, nie wykazały różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych, co stanowiło pierwszorzędowy punkt oceny, a także rezonansowych i klinicznych u pacjentów leczonych okrelizumabem podskórnym i dożylnym. Wyniki te potwierdziły pełną równoważność okrelizumabu podawanego podskórnie z drogą dożylną. Tak więc aktualnie otwiera się możliwość wprowadzenia nowej formy terapii okrelizumabem w SM, szybszej i wygodniejszej, szczególnie że nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach bezpieczeństwa obu form stosowania tego leku.

Przedstawione w pracy dwa zagadnienia dotyczące ewentualnej wyższej dawki okrelizumabu oraz możliwości jego stosowania w formie podskórnej wskazują kierunki rozwoju terapii tym lekiem w SM. Przedstawione wyniki pokazują, w jaki sposób dąży się do optymalizacji leczenia okrelizumabem – poprzez znalezienie najbardziej skutecznej dawki leku i formy jego podania. Istotne jest, iż te nowe przedsięwzięcia dotyczą przede wszystkim zwiększenia skuteczności okrelizumabu w zakresie ograniczenia ryzyka rozwoju niesprawności, parametru, który ciągłe nie do końca spełnia oczekiwania pacjentów. Podskórne zastosowanie okrelizumabu będzie też miało duże znaczenie w zaoszczędzeniu czasu i zwiększeniu wygody pacjentów, a to z pewnością wpłynie na poprawienie jakości ich życia.

Konflikt interesów

KS otrzymywał wynagrodzenie za konsultacje, wykłady i udział w komitetach naukowych od firm: BMS/Celgene, Biogen, Novartis, Merck, Roche, TG Therapeutics, GeNeuro, Alexion.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania, analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: KS, IS.

Piśmiennictwo

Anolik JH, Campbell D, Felgar RE et al.: The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003; 48: 455–459.

Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS et al.: Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. Neurology 2019; 93: e1778–e1786.

Dock J, Hultin L, Hultin P et al.: Human immune compartment comparisons: optimization of proliferative assays for blood and gut T lymphocytes. J Immunol Methods 2017; 445: 77–87.

Gibiansky E, Petry C, Mercier F et al.: Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO. Br J Clin Pharmacol 2021; 87: 2511–2520.

Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J et al.: Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. Ther Adv Neurol Disord 2022; 15: 17562864211066751.

Greenfield AL, Hauser SL: B cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. Ann Neurol 2018; 83: 13–26.

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, Bar-Or A, Weber MS et al.: Association of higher ocrelizumab exposure with reduced disability progression in multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023; 10: e200094.

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

Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G et al.: Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA Neurol 2020; 77: 1132–1140.

Magliozzi R, Howell OW, Calabrese M et al.: Meningeal inflammation as a driver of cortical grey matter pathology and clinical progression in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2023; 19: 461–476.

Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015; 14: 183–193.

Migotto MA, Bhalla R, Mardon K et al.: Imaging and biodistribution of a novel anti-CD20 antibody following subcutaneous administration in control and experimental autoimmune encephalomyelitis-variant mice. European Committee for treatment andresearch in multiple sclerosis annual congress. Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 10–12 October 2018, Berlin, Germany.

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

Newsome SD, Goldstick L, Townsend B et al.: Subcutaneous ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: results of the phase Ib dose-finding OCARINA I study. P371. Presented at the 9th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, 11–13 October 2023a, Milan, Italy.

Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj K et al.: Subcutaneous ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: results of the phase III OCARINA II study. P370. Presented at the 9th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, 11–13 October 2023b, Milan, Italy.

Roodselaar J, Zhou Y, Leppert D et al.: Anti-CD20 disrupts meningeal B-cell aggregates in a model of secondary progressive multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8: e975.

Torres JB, Roodselaar J, Sealey M et al.: Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. Front Immunol 2022; 13: 814064.

Turner B, Cree BAC, Kappos L et al.: Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. J Neurol 2019; 266: 1182–1193.

Zanetta C, Faustino P, Guerrieri S et al.: Fast but not furious: rapid ocrelizumab infusion as a strategy to optimize multiple sclerosis patients' management. J Neurol Sci 2024; 457: 122897.

DOI: 10.15557/AN.2023.0018 AKTUALN NEUROL 2023, 23 (3), p. 118–124