

Maciej Maciejowski

Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 w terapii postaci rzutowej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego – wyniki badań klinicznych III fazy

Anti-CD20 monoclonal antibody in multiple sclerosis therapy: the results of phase 3 clinical studies on relapsing and primary progressive multiple sclerosis

Centrum Terapii SM, Katowice, Polska
Adres do korespondencji: Dr n. med. Maciej Maciejowski, Centrum Terapii SM, ul. Wincentego Pola 9, 40-595 Katowice

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane to zapalno-demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego, w której patogeniezie istotną rolę odgrywają zaburzenia odpowiedzi immunologicznej komórkowej i humoralnej. Rola limfocytów B jest istotna w prezentacji własnych antygenów komórkom T, produkcji prozapalnych cytokin i autoprzeciwciał. W postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego dominuje odczyn zwyrodnieniowy z aksonopatią i uszkodzeniem neuronalnym. Przeciwciało monoklonalne przeciw limfocytom B CD20 zostało zastosowane w badaniach klinicznych dotyczących postaci rzutowej (OPERA I, II) i pierwotnie postępującej (ORATORIO). W postaci rzutowej wykazano istotną statystycznie redukcję rocznego wskaźnika rzutów, klinicznie potwierdzonej progresji, zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu i zmian w sekwencji T2 w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego w grupie chorych leczonych okrelizumabem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących interferon beta-1a. W postaci pierwotnie postępującej stwierdzono istotną statystycznie redukcję klinicznie potwierdzonej progresji, zmian w sekwencji T2 i objętości mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego w grupie leczonych okrelizumabem w stosunku do placebo. Profil bezpieczeństwa okrelizumabu był zadowalający i nie różnił się znacząco od profilu w grupach kontrolnych. Wydaje się, że wpływ leku na limfocyty B CD20 przynosi korzyść kliniczną oraz że wyniki badań III fazy mogą być podstawą do rejestracji i szerokiego stosowania okrelizumabu w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, przeciwciała monoklonalne, limfocyty B, wskaźnik rzutów, kliniczna progresja

Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system. Impaired cell-mediated and humoral immunity play an important role in the pathogenesis of the disease. B lymphocytes play an important role in the presentation of own antigens to T lymphocytes and in the production of pro-inflammatory cytokines and autoantibodies. In primary progressive multiple sclerosis a degenerative reaction with axonopathy and neuronal damage are predominant features. A monoclonal antibody against CD20 B lymphocytes was used in clinical studies on relapsing multiple sclerosis (OPERA I and II studies) and on primary progressive MS (ORATORIO study). A statistically significant reduction of the annualised relapse rate, clinically defined progression and contrast-enhanced T2-weighted magnetic resonance imaging lesions was demonstrated for relapsing multiple sclerosis in the group of patients treated with ocrelizumab compared to patients receiving interferon beta-1a. A statistically significant reduction of clinically defined progression, T2-weighted lesions and changes in brain volume in magnetic resonance imaging was found for primary progressive multiple sclerosis in the group of patients treated with ocrelizumab compared to placebo. The safety profile of ocrelizumab was satisfactory and was not significantly different from the profile in the control groups. It seems that ocrelizumab affects CD20 B lymphocytes in a clinically beneficial way and that phase 3 clinical study results may be the basis for its registration and common use in clinical practice.

Key words: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, B lymphocytes, annualised relapse rate, clinically defined progression

WPROWADZENIE

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest nieuleczalną chorobą zapalno-demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego. W patogenezie kluczową rolę odgrywają:

- proces zapalny, którego wykładnikami są rzuty kliniczne i ogniskowa aktywność rezonansowa (zmiany w sekwencji T2 i zmiany wzmacniające się po podaniu gadolinu – Gd+) (Filippi *et al.*, 2014; Hartung *et al.*, 2014);
- proces zwyrodnieniowy, którego wykładnikami są progresja niezależna od rzutów choroby, zaburzenia funkcji poznawczych, a także postępująca atrofia mózgu i rdzenia kręgowego oceniana w badaniach rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) (Criste *et al.*, 2014; Filippi *et al.*, 2014).

Na początku choroby dominuje proces zapalny – to wtedy częstość rzutów jest największa, podobnie jak aktywność ognisk Gd+ i tworzenie nowych ognisk w sekwencji T2. Z czasem aktywność zapalna słabnie, co przekłada się na spadek częstości rzutów i pojawiania się nowych zmian w MRI. Zaczyna dominować proces zwyrodnieniowy: postępująca niepełnosprawność, narastające zaburzenia poznawcze, atrofia mózgu i rdzenia. W postaci pierwotnie postępującej nie występuje kliniczna aktywność zapalna; może się ona manifestować jedynie zmianami w MRI, lecz (szczególnie w przypadku zmian Gd+) zdarza się to zdecydowanie rzadziej niż w postaci rzutowej.

Należy podkreślić, że oba procesy mogą od początku choroby występować jednocześnie. O ile jednak postać rzutowa, z dominującym odczynem zapalnym, podlega w pewnym zakresie leczeniu, o tyle postać pierwotnie postępująca nie ma jeszcze skutecznej i zarejestrowanej terapii (Filippi *et al.*, 2014; Hartung *et al.*, 2014).

Proces zapalny toczący się w MS jest obiektem badań już od wielu dziesięcioleci. Cechuje się przede wszystkim złożonością, obejmuje bowiem zarówno zaburzenia aktywacji odpowiedzi komórkowej, całego ciągu procesu zapalnego z wydzielaniem cytokin prozapalnych przez aktywowane limfocyty, jak i aktywację, klonalne różnicowanie i niszczenie mieliny w mechanizmie reakcji antygen–przeciwciało, m.in. z udziałem dopełniacza (Hartung *et al.*, 2014). Zaburzenia mechanizmów odpowiedzi komórkowej dawno stały się celem terapii, nie próbowano jednak wpływać na mechanizmy odpowiedzi humoralnej związanej z produkcją przeciwciał.

Rola limfocytów B jako ewentualny cel terapii MS była do tej pory pomijana. Tymczasem odgrywają one istotną rolę w:

- prezentacji własnych antygenów komórkom T i aktywacji tych komórek;
- produkcji prozapalnych cytokin, które mogą aktywować limfocyty T;
- produkcji autoprzeciwciał mogących powodować uszkodzenie tkankowe oraz aktywację makrofagów i komórek NK (*natural killers*);

- tworzeniu struktur foliularnych w połączeniu z aktywacją mikrogleju, lokalnym procesem zapalnym i uszkodzeniem aksonalnym w okolicach korowych (Bar-Or *et al.*, 2010; Crawford *et al.*, 2006; Lisak *et al.*, 2012; Magliozzi *et al.*, 2010; Serafini *et al.*, 2004).

Limfocyty B wykazują na powierzchni szereg cząstek, które można identyfikować przy użyciu specyficznych przeciwciał monoklonalnych. Główne cząstki to CD19 i CD20. Cząstka CD20 jest białkiem błonowym wykazującym ekspresję w cyklu rozwojowym limfocytu od fazy pre-B do plazmoblastów. Nie wykazuje ekspresji na komórkach limfoidalnych (obecne białko CD19) szpiku ani na plazmocytach. Dlatego też wydaje się, że deplecja komórek CD20 powinna zachowywać zdolność limfocytów B do produkcji przeciwciał i utrzymania istniejącej humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Dzięki metodom inżynierii genetycznej udało się wyprodukować humanizowane przeciwciało monoklonalne, które działa wybiórczo przeciw białku CD20. Nazwa międzynarodowa tego przeciwciała to „okrelizumab”.

Ze względu na rolę limfocytów B w patogenezie MS rozpoczęto szeroki program badań klinicznych mających na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności terapii okrelizumabem u chorych z rzutową, ale także pierwotnie postępującą postacią MS.

WYNIKI BADAŃ III FAZY W POSTACI RZUTOWEJ MS

Podczas zjazdu Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*,ECTRIMS) w październiku 2015 roku przedstawiono wyniki dwóch równoległych badań – OPERA I oraz OPERA II – oceniających skuteczność okrelizumabu w leczeniu postaci rzutowej MS. Głównymi kryteriami włączenia były:

- postać rzutowa MS;
- wiek 18–55 lat;
- ≥ 2 rzuty w ciągu dwóch lat lub 1 rzut w ciągu ostatniego roku;
- wynik w EDSS (Expanded Disability Status Scale) 0–5,5 pkt;
- typowy obraz MRI.

Cel badań stanowiła ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu w porównaniu z interferonem beta-1a (IFN β -1a) podawanym podskórnie u pacjentów z postacią rzutową MS. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wpływu leczenia na roczny wskaźnik rzutów w 96. tygodniu terapii. Drugorzędowe punkty końcowe to ocena klinicznie potwierdzonej 12- i 24-tygodniowej progresji klinicznej w skali EDSS, liczba ognisk wzmacniających się po podaniu gadolinu oraz liczba nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2 w obrazowaniu MRI.

Do badania OPERA I zrekrutowano 821, a do badania OPERA II – 835 chorych (Hauser *et al.*, 2015a, 2015b). Charakterystykę pacjentów zaprezentowano w tab. 1.

Badanie podzielono na dwa okresy: fazę przesiewową, trwającą cztery tygodnie, i fazę podwójnie zaślepioną – 96 tygodni. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy okrelizumabu lub IFN β -1a w stosunku 1:1. Chorzy otrzymywali wlew okrelizumabu w dawce 600 mg w 500 ml 0,9% NaCl albo placebo co 24 tygodnie: w tygodniu 0., 24., 48. i 72. W tygodniu 0. dawka została podana w postaci dwóch wlewów po 300 mg leku lub placebo w odstępie dwóch tygodni. Pozostali pacjenci otrzymywali iniekcję IFN β -1a w dawce 44 μ g bądź placebo trzy razy w tygodniu. Przed każdym wlewem uczestnikom podawano 100 mg metyloprednizolonu i leki przeciwalergiczne.

Ocenę kliniczną co 12 tygodni przeprowadzał lekarz oceniający; obejmowała ona badania EDSS i Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): test 25 stóp, test 9 patyczków i Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Ocenę radiologiczną przy użyciu MRI wykonywano przed podaniem pierwszej dawki leku, a następnie w tygodniach 24., 48. i 96. Pacjenci wypełniali także kwestionariusze jakości życia. Badanie ukończyło ponad 85% uczestników, 96% z nich rozpoczęło fazę przedłużonego podawania.

Jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, stwierdzono statystycznie istotną redukcję rocznego wskaźnika rzutów o 45% w badaniu OPERA I oraz o 47% w badaniu OPERA II w porównaniu z IFN β -1a. Odnośnie do punktów drugorzędowych odnotowano statystycznie istotne korzyści w zakresie:

- czasu wystąpienia potwierdzonej 12-tygodniowej i 24-tygodniowej progresji klinicznej – zmiana o 40% w stosunku do IFN β -1a;
- liczby aktywnych, tj. wzmacniających się po podaniu gadolinu, ognisk w sekwencji T1 – spadek o 94% w OPERA I i 95% w OPERA II w stosunku do IFN β -1a;
- liczby nowych lub powiększających się ognisk w sekwencji T2 – redukcja o 77% w OPERA I i 83% w OPERA II w stosunku do IFN β -1a (Hauser *et al.*, 2015a).

Ważnym elementem oceny jest bezpieczeństwo leczenia. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, były jednakowe w grupach otrzymujących okrelizumab i IFN β -1a – 83,3%. Biorąc pod uwagę mechanizm działania okrelizumabu, duże zainteresowanie budziła częstość infekcji. W grupie przyjmującej ten lek odsetek uczestników z infekcjami wynosił 58,4%, a w grupie przyjmującej IFN β -1a – 52,4%. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie rodzajów infekcji.

Liczba chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (*serious adverse events*, SAE) wynosiła w grupie okrelizumabu 57 (tj. 6,9%), a w grupie interferonu – 72 (tj. 8,7%). W trakcie badań OPERA I i II odnotowano trzy przypadki śmierci: dwa w grupie z interferonem (samobójstwo i niedrożność mechaniczna jelit) oraz jeden w grupie okrelizumabu (samobójstwo). Szczególne zainteresowanie budzi ryzyko rozwoju nowotworów w przypadku kuracji lekami biologicznymi. Odnotowano sześć przypadków nowotworów: cztery w grupie z okrelizumabem (rak nerki, czerniak i dwa przypadki raka piersi) oraz dwa w grupie leczonej IFN β -1a (chłoniak i rak płaskonabłonkowy).

Objawy związane ze stosowaniem IFN β -1a są dobrze poznane. W przypadku okrelizumabu zwracano uwagę na te związane z infuzją. Obawiano się, że objawy uczuleniowe mogą prowadzić nawet do wstrząsu anafilaktycznego. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy związane z infuzją, wynosił w trakcie pierwszego wlewu 27,5% (18,3% – niewielkie nasilenie objawów, 7,4% – średnie, 1,7% – znaczne, 0,1% – zagrażające życiu). Jedenastu spośród ponad 1600 pacjentów wycofano z leczenia z powodu reakcji tego typu. W przypadku drugiego wlewu odsetek chorych z objawami niepożądanymi po infuzji wynosił 4,7%, trzeciego – 13,8%, czwartego – 9,6%, piątego – 7,8%. Większość symptomów miała niewielkie nasilenie i nie powodowała konieczności przerwania terapii (Hauser *et al.*, 2015a).

	OPERA I		OPERA II	
	IFN β -1a – 411 chorych	Okrelizumab – 410 chorych	IFN β -1a – 418 chorych	Okrelizumab – 417 chorych
Wiek w latach, średnia (SD)	36,9 (9,3)	37,1 (9,3)	37,4 (9)	37,2 (65,0)
Liczba kobiet (%)	272 (66,2)	270 (65,9)	280 (67)	271 (48,6)
Czas od początku choroby w latach (SD)	6,3 (6,0)	6,7 (6,4)	6,7 (6,1)	6,7 (6,1)
Średni czas od rozpoznania w latach (SD)	3,7 (4,6)	3,8 (4,8)	4,1 (5,1)	4,2 (5,0)
Średni EDSS (SD)	2,8 (1,3)	2,9 (1,2)	2,8 (1,4)	2,8 (1,3)
Liczba pacjentów z ogniskami Gd+ (%)	155 (38,1)	172 (42,5)	172 (41,4)	161 (39,0)
Średnia liczba zmian Gd+ (SD)	1,9 (5,2)	1,7 (4,2)	2,0 (4,9)	1,8 (5,0)

Tab. 1. Wyjściowa analiza kliniczna i radiologiczna grup pacjentów uczestniczących w badaniach OPERA I, OPERA II (Hauser *et al.*, 2015a)

WYNIKI BADAŃ III FAZY W POSTACI PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCEJ MS

Postać pierwotnie postępująca MS (15–18% wszystkich przypadków choroby) charakteryzuje się postępującym przebiegiem, bez rzutów i remisji. Choć do rozpoznania konieczne jest wykazanie aktywacji układu odpornościowego (obecność prążków oligoklonalnych lub podwyższony indeks IgG), dominuje proces zwyrodnienia aksonalnego i neuronalnego. Z tego względu żadne leki zarejestrowane w postaci rzutowej nie są skuteczne w postaci postępującej. Octan glatirameru, IFN β czy fingolimod nie wykazały żadnego wpływu na przebieg tej postaci choroby. Obecnie nie ma zarejestrowanej terapii tej postaci MS (Simon, 2014), dlatego podjęto próbę oceny skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu. Wyniki przedstawiono podczas kongresuECTRIMS w październiku 2015 roku.

ORATORIO było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym III fazy (Montalban *et al.*, 2015b). Cel pierwszorzędowy stanowiła ocena 12-tygodniowej potwierdzonej progresji mierzonej w skali EDSS. Cele drugorzędowe to: ocena 24-tygodniowej progresji mierzonej w skali EDSS, porównanie czasu wykonania testu 25 stóp (tygodnie 0. i 120.), objętości zmian w sekwencji T2 w badaniu MRI (tygodnie 0. i 120.), a także objętości mózgu w MRI (tygodnie 24. i 120.) (Montalban *et al.*, 2015a).

Głównymi kryteriami włączenia do badania były:

- rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej według kryteriów McDonald'a z 2005 roku (Polman *et al.*, 2005);
- wiek 18–55 lat;
- EDSS 3–6,5 pkt;
- dodatni wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego – podwyższony indeks IgG lub ≥ 1 prążek oligoklonalny;
- wykluczenie postaci rzutowo-remitującej, wtórnie postępującej lub postępująco-rzutowej.

Po okresie przesiewowym, w którym oceniano kryteria włączenia do badania, pacjenci zostali zrandomizowani – w stosunku 2:1 – do grupy otrzymującej okrelizumab lub placebo. Każdy chory otrzymywał pięć cykli leku lub placebo: co sześć miesięcy, w podziale na dwa wlewy w odstępie dwóch tygodni. Dawka okrelizumabu wynosiła 600 mg na cykl (podział na dwa wlewy po 300 mg). Każdy wlew poprzedzono podaniem 100 mg metyloprednizolonu i leków antyalergicznymi.

Kolejny cykl uczestnicy otrzymywali po laboratoryjnej ocenie powrotu limfocytów do określonego poziomu. Wyniki badań poziomu limfocytów były zaślepienie dla badaczy i oceniane przez niezależny komitet. Jeśli wynik nie pozwalał na podanie następnego cyklu lub chory przerywał badania, przechodził do fazy obserwacyjnej monitorowania poziomu limfocytów (Montalban *et al.*, 2015b).

W ORATORIO wzięły udział 732 osoby. Okrelizumab otrzymało 486 z nich, a placebo – 239. Badanie ukończyło 80% pacjentów z grupy okrelizumabu i 67% z grupy placebo.

Podstawowe dane chorych z obu grup podano w tab. 2 (Montalban *et al.*, 2015b).

Jak widać, grupy były porównywalne pod względem czasu trwania choroby i stopnia jej zaawansowania. Nieco większe różnice występowały w parametrach rezonansowych, przedstawionych w tab. 3 (Montalban *et al.*, 2015b).

Zwraca uwagę dwukrotnie większa średnia liczba zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu w grupie leczonej okrelizumabem w stosunku do placebo. Wykazano 24-procentową redukcję ryzyka potwierdzonej 12-tygodniowej progresji klinicznej ocenianej w skali EDSS w grupie leczonej okrelizumabem w porównaniu z placebo, jak również 25-procentową redukcję ryzyka potwierdzonej 24-tygodniowej progresji klinicznej ocenianej w skali EDSS w tygodniu 120. Różnica w czasie wykonania testu 25 stóp wynosiła 29% na korzyść chorych przyjmujących lek. Zaobserwowano także wzrost objętości zmian w sekwencji T2 o 7,4% w grupie placebo i spadek objętości tych zmian o 3,4% w grupie leczonej. Ocena stopnia atrofii mózgu wykazała 17,5-procentową redukcję w grupie leczonej okrelizumabem w stosunku do placebo.

Jeżeli chodzi o bezpieczeństwo, odsetek pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym wynosił w grupie placebo 90%, a w grupie leczonej – 95,1%. Najczęściej występowały infekcje: 67,8% w grupie placebo i 69,8% w grupie leczonej.

	Placebo – 244 chorych	Okrelizumab – 488 chorych
Wiek w latach, średnia (SD)	44,4 (8,3)	44,7 (7,9)
Liczba kobiet (%)	124 (50,8)	237 (48,6)
Czas od początku objawów w latach (SD)	6,1 (3,6)	6,7 (4,0)
Średni czas od rozpoznania w latach (SD)	2,8 (3,3)	2,9 (3,2)
Średni EDSS (SD)	4,7 (1,2)	4,7 (1,2)

Tab. 2. Wyjściowa analiza kliniczna pacjentów w badaniu ORATORIO (Montalban *et al.*, 2015b)

	Placebo – 244 chorych	Okrelizumab – 488 chorych
Liczba pacjentów z ogniskami wzmacniającymi się po podaniu gadolinu (%)	60 (24,7)	133 (27,5)
Średnia liczba zmian Gd+ (SD)	0,6 (1,6)	1,2 (5,1)
Objętość zmian w T2 w cm ³ (SD)	10,9 (13,0)	12,7 (15,1)
Objętość mózgu w cm ³ (SD)	1469 (88,7)	1462,9 (83,9)

Tab. 3. Wyjściowa analiza parametrów MRI w badaniu ORATORIO (Montalban *et al.*, 2015b)

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowało 22,2% badanych w grupie placebo i 20,4% w grupie leczonej. W trakcie badania wystąpiło pięć zgonów – jeden w grupie placebo (wypadek komunikacyjny) i cztery w grupie leczonej (zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, rak trzustki i zachyłkowe zapalenie płuc). Odnotowano 13 przypadków nowotworów: dwa w grupie placebo (rak szyjki macicy *in situ* i rak podstawnomórkowy) oraz 11 w grupie leczonej (cztery nowotwory piersi, rak macicy, chłoniak anaplastyczny, *histiocyoma*, rak trzustki i trzy nowotwory podstawnomórkowe).

Objawy związane z infuzją miały podobną częstość jak w przypadku badań z udziałem pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby. Nie stwierdzono żadnej reakcji infuzyjnej zagrażającej życiu. Jednego chorego wycofano z badania z powodu objawów związanych z infuzją, które wystąpiły w trakcie pierwszego wlewu. Nasilenie objawów wlewowych było najczęściej niewielkie (Montalban *et al.*, 2015b).

PODSUMOWANIE

W badaniach III fazy okrelizumab osiągnął zakładane punkty końcowe zarówno w postaci rzutowej, jak i pierwotnie postępującej MS. W przypadku postaci rzutowej wykazano znaczącą redukcję rocznego wskaźnika rzutów i progresji klinicznej ocenianej w skali EDSS, a także istotną – w porównaniu z IFN β – redukcję liczby zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu oraz nowych i powiększających się zmian w sekwencji T2 w obrazowaniu MRI. Profil bezpieczeństwa był podobny jak w grupie interferonu (Hauser *et al.*, 2015a).

W badaniach dotyczących postaci pierwotnie postępującej stwierdzono istotną redukcję progresji klinicznej ocenianej w skali EDSS, jak również parametrów rezonansowych. Należy jednak wziąć pod uwagę dwukrotnie większą liczbę aktywnych ognisk w sekwencji T1 w grupie otrzymującej okrelizumab w porównaniu z placebo, co – biorąc pod uwagę mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych – mogło mieć wpływ na wyniki badania. Niemniej jest to pierwszy w historii lek, który wpłynął na przebieg kliniczny postaci pierwotnie postępującej MS (Montalban *et al.*, 2015b).

Wydaje się, że wpływ okrelizumabu na limfocyty B CD20, odgrywające istotną rolę w immunopatogenezie MS, warunkuje skuteczność kliniczną oraz może prowadzić do rejestracji leku i jego szerokiego stosowania w praktyce.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bar-Or A, Fawaz L, Fan B *et al.*: Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol* 2010; 67: 452–461.
- Crawford A, MacLeod M, Schumacher T *et al.*: Primary T cell expansion and differentiation in vivo requires antigen presentation by B cells. *J Immunol* 2006; 176: 3498–3506.
- Criste G, Trapp B, Dutta R: Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 101–113.
- Filippi M, Charil A, Rovaris M *et al.*: Insights from magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 115–149.
- Hartung H, Aktas O, Menge T *et al.*: Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 3–14.
- Hauser SL, Comi GC, Hartung HP *et al.*; on behalf of the OPERA I and II clinical investigators: Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis – results of the phase III double-blind, interferon beta-1a-controlled OPERA I and II studies. Presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 7–10, 2015a, Barcelona, Spain. Platform presentation number 190.
- Hauser S, Comi G, Hartung HP *et al.*: Baseline demographics and disease characteristics from OPERA I and II, two phase III trials evaluating ocrelizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; April 18–25, 2015b; Washington, DC. P7.201.
- Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L *et al.*: Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia *in vitro*. *J Neuroimmunol* 2012; 246: 85–95.
- Magliozzi R, Howell OW, Reeves C *et al.*: A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 477–493.
- Montalban X, Hemmer B, Rammohan K *et al.*: Baseline demographics and disease characteristics from ORATORIO, a phase III trial evaluating ocrelizumab in patients with primary progressive multiple sclerosis. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; April 18–25, 2015a; Washington, DC. P7.017.
- Montalban X, Hemmer B, Rammohan K *et al.*; on behalf of the ORATORIO Clinical Investigators: Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis – results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. Presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 7–10, 2015b, Barcelona, Spain. Platform presentation number 228.
- 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.
- Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R *et al.*: Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004; 14: 164–174.
- Simon JH: MRI outcomes in the diagnosis and disease course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 405–425.