



## Sección III: capítulo 8

# Ocrelizumab

## Ocrelizumab

Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino\*

\* Neuróloga

Hospital General del ISSSTE Villahermosa, Tabasco.

**Citar como:** Cerino PVM. Ocrelizumab. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (2): 80-82. <https://dx.doi.org/10.35366/113417>

### GRUPO FARMACOLÓGICO

Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con blanco en el antígeno de superficie CD20, que es expresado por las células pre-B, células B maduras y células B de memoria, pero no en las células madre linfoides ni en las células plasmáticas. Su eficacia clínica ha desafiado la visión que se tenía de la esclerosis múltiple previamente, ya que se estilaba que era una enfermedad mediada sólo por células T, lo que permitió visualizar el rol central de las células B en la fisiopatología de esta enfermedad.<sup>1,2</sup> Se considera una terapia de alta eficacia para esclerosis múltiple (EM).

Aunque el uso de fármacos anti-CD20 no era novedoso en neurología ni en otras especialidades médicas, ha habido un esfuerzo acelerado por desarrollar anticuerpos anti-CD20 humanizados o completamente humanos, para reducir la inmunogenicidad e incluso una mayor potencia terapéutica.<sup>3</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN

Ocrelizumab se une al antígeno extracelular CD20 con alta afinidad, de forma selectiva depleta células B que expresan CD20 mientras preserva la capacidad para la reconstitución de células B y la inmunidad humoral preexistente. La de-

pleción de células B se logra mediante varios mecanismos, incluyendo fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpos, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento e inducción de apoptosis.<sup>4</sup>

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ocrevus fue aprobada para la esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) como terapia de alta eficacia, desde 2017 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y en agosto de 2018 por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), avalada por los estudios OPERA I y OPERA II, ensayos fase III contra interferón beta 1<sup>a</sup> 44 ug.

Ocrevus fue aprobada como única terapia para la esclerosis múltiple primaria progresiva por la FDA en marzo de 2017 y por COFEPRIS en agosto de 2018, avalada por estudio ORATORIO, ensayo fase III del ocrelizumab vs placebo.<sup>4,5</sup>

### DOSIS

600 mg vía intravenosa cada 24 semanas.

La dosis inicial es de 300 mg seguida de otra dosis de 300 mg a los 15 días y posteriormente 600 mg cada seis meses a partir de la dosis inicial.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino  
E-mail: vickycerino@gmail.com



Premedicación:

1. Metilprednisolona 100 mg IV 30 minutos antes de cada infusión.
2. Difenhidramina (u otro antihistamínico) 30-60 minutos antes de cada infusión.
3. Paracetamol/acetaminofén a consideración.<sup>4,5</sup>

### PERFILAMIENTO DEL PACIENTE

Para considerar a un paciente con EM como candidato a esta terapia modificadora de la enfermedad (TME) se sugiere tamizaje para virus hepatitis B (HBsAg y anti-HBc), así como para tuberculosis latente.<sup>6,7</sup>

### EFICACIA Y RESULTADOS

En los estudios de OPERA I/II hubo dos ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, triple ciego, aleatorizados en proporción 1:1 durante dos años a ocrelizumab 600 mg semestral frente a un brazo de comparador activo (interferón  $\beta$ -1a, Rebif® 44  $\mu$ g), entre los dos ensayos se incluyeron 1,656 pacientes con EMRR y enfermedad clínicamente activa (presencia de dos o más brotes en los dos últimos años o un brote en el último año). El objetivo primario fue la reducción de la tasa anualizada de brotes al cabo de 96 semanas, se alcanzó en los dos ensayos, con una reducción de 46% (IC 95%: 28-60%) y 47% (IC 95%: 29-60%), respectivamente, frente a Rebif ( $p < 0.001$  en ambos casos).<sup>4,5</sup>

Bermel y colaboradores, en el estudio fase III ENSEMBLE, buscaron evaluar la efectividad y seguridad del ocrelizumab a lo largo de cuatro años de tratamiento en pacientes sin otro tratamiento previo y en etapas tempranas de EMRR, se observó que la actividad de la enfermedad, basado en mediciones clínicas y de resonancia magnética (RM), fue mínima en la mayoría de los pacientes, asimismo la progresión de la discapacidad se mantuvo estable o mostró mejoría en la mayoría de los pacientes.<sup>8</sup>

En un seguimiento de los pacientes participantes de los ensayos OPERA I y OPERA II, Weber y colaboradores concluyeron que el inicio de esta terapia de alta eficacia puede preservar la función que no es recuperada con el mismo tratamiento cuando se inicia más tarde en la evolución, en la comparación a 8.5 años de seguimiento, en pacientes que iniciaron ocrelizumab tempranamente vs aquellos que recibieron inicialmente interferón beta 1a hubo reducción de 58% de la percepción de discapacidad de los pacientes, 31% menos alteración de la marcha y 33% menos requirieron asistencia con dispositivos para la marcha.<sup>9</sup>

### EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes con ocrelizumab son las reacciones

infusionales, pero se consideran comunes; tienen lugar generalmente durante las primeras 24 horas tras la administración del fármaco; se dieron en 34.4% de los pacientes del OPERA I/II y 39.9% de los pacientes del ORATORIO; fueron más frecuentes durante las primeras infusiones que durante las sucesivas (27.5% frente a 6.8% en OPERA I/II; 27.4% frente a 12.6% en ORATORIO), además llegaron a alcanzar gravedad en 2.4% en los estudios OPERA I/II y 1.2% durante ORATORIO. Un paciente del ensayo OPERA I/II presentó una reacción con peligro vital en forma de broncoespasmo grave durante la primera infusión.<sup>4,5</sup>

Se estima que el riesgo de reacción de hipersensibilidad severa relacionada a la infusión ocurre en  $< 1\%$  de los casos. Se cree que estas reacciones son un modelo de hipersensibilidad de tipo 2 por descarga de citocinas. Por ello, se recomienda monitorización, premedicación (metilprednisolona endovenosa, con o sin profilaxis con analgésicos/antipiréticos y antihistamínicos) y división de la primera dosis de 600 mg de ocrelizumab en dos dosis de 300 mg administradas con dos semanas de separación.<sup>10</sup>

Dentro de las principales reacciones adversas que se han reportado, en más de 10% de los casos son infecciones, sobre todo del tracto respiratorio superior (40-49%), dermatológicas (herpes simple y varicela zóster) y cefalea.

Además, puede reportarse decremento de neutrófilos en 13% de los casos, disminución de inmunoglobulinas séricas en  $< 17\%$  de los casos, donde la IgM es la más afectada.

En  $< 1\%$  se han presentado neoplasias malignas de mama, hasta ahora no existe ninguna alarma específica ni ninguna recomendación especial al respecto, salvo la realización de los test de cribado acordes con los grupos de edad de los pacientes;<sup>11</sup> igualmente, en  $< 1\%$  hubo desarrollo de anticuerpos contra ocrelizumab.

### CONTRAINDICACIONES

Tuberculosis latente no tratada o activa, infección por VIH, hepatopatía, infección por virus hepatitis B activa o serología positiva. Otras infecciones graves activas, historia o actual leucoencefalopatía multifocal progresiva, estados de inmunosupresión severos. Historia de reacción adversa severa a ocrelizumab.

### EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres que pudieran quedar embarazadas deben usar contracepción durante la terapia con ocrelizumab y por seis meses después de la última infusión.

En general, las TME en EM son suspendidas previo a la planeación de embarazo, excepto en mujeres con alto riesgo de actividad de la enfermedad.<sup>12</sup>

Se recomienda retrasar el embarazo en mujeres con alta actividad de la enfermedad persistente; cuando se

requiere TME en estas pacientes deberán preferirse otros fármacos.<sup>13,14</sup>

## CONSIDERACIONES EN VACUNACIÓN

Evitar las vacunas de organismos vivos o vivos atenuados durante el tratamiento o después de la discontinuación hasta la repleción de células B.<sup>15</sup>

Se recomienda administrar las vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados al menos cuatro semanas antes y las vacunas “no vivas” al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento.<sup>16</sup>

En estudios de seguimiento de los participantes de OPERA I y OPERA II se observó que el ocrelizumab no produjo cambios en la inmunidad preexistente contra parotiditis, rubéola, varicela o neumococo.<sup>17</sup>

## REFERENCIAS

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med.* 2020; 133 (12): 1380-1390.e2.
2. Sabatino JJ Jr, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9 (2): a032037.
3. Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J.* 2019; 60 (2): 87-98.
4. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (3): 221-234.
5. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (3): 209-220.
6. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2021; 97 (16): e1546-e1559.
7. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarias JP, Flores-Ramírez FG et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med Interna Méx.* 2019; 35 (5): 732-771.
8. Bermel R, Hatung H, Brochet B et al. Low disease activity over 4 years of ocrelizumab therapy in treatment-naive patients with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis: the phase 3b ENSEMBLE study. Presented at: 2023 AAN Annual Meeting; Boston, MA. Abstract 001928.
9. Weber MS, Kappos L, Hauser SL, Schneble HM, Wang Q, Giovannoni G. Delayed Signs of early disability progression after 8.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the 75th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22–27, 2023, Boston, MA, USA.
10. De Seze J, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Pozzilli C, Chognot C et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab in phase III studies. EP1671. ECTRIMS. Paris, France: 2017; 199691.
11. Hauser S, Kappos L, Montalban X, Chin P, Green MC, Koendgen H et al. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials and epidemiological studies. P686. ECTRIMS. Paris, France. Oct 26, 2017; 200341.
12. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018; 90 (17): 777-788.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24 (2): 96-120.
14. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, Borriello F, Dobson R, Oreja-Guevara C et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 64: 103963.
15. Ocrevus: EPAR-product information. European Medicines Agency. 2017. Available in: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
16. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: a new b-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2018; 52 (5): 473-483.
17. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology.* 2020; 95 (14): e1999-e2008.