

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost ofatumumabu v léčbě roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Léčba roztroušené sklerózy (RS) prodělává v posledních letech výrazný pokrok. Přestože přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru je jedním z pilířů pro stanovení diagnózy RS, byla funkce B lymfocytů v patofyziologii tohoto onemocnění dlouhou dobu podceňována. Až příchod léků, které vedou k depleci B lymfocytů, ukázal jejich schopnost potlačit aktivitu tohoto onemocnění. Aktuálně máme k dispozici další léčebný přípravek z této skupiny s názvem ofatumumab. Jedná se o první plně humánní monoklonální protilátku, která je k dispozici k léčbě relaps-remitentní formy RS. Cílem tohoto článku je přinést aktuální informace o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti ofatumumabu.

Klíčová slova: ofatumumab, roztroušená skleróza, léčba, monoklonální protilátka, B lymfocyty, dlouhodobá účinnost, dlouhodobá bezpečnost.

Long-term efficacy and safety of ofatumumab in the treatment of multiple sclerosis

The treatment of multiple sclerosis (MS) has gone through significant progress in last couple of years. Although the presence of oligoclonal bands in the liquor is one of the keys for the diagnosis of MS, the function of B lymphocytes in the pathophysiology of this disease has been long time underestimated. Only the invention of drugs that cause B-lymphocyte depletion has demonstrated their ability to suppress disease activity of this diseases. We currently have another drug from this group called ofatumumab. This is the first fully human monoclonal antibody available for the treatment of relapsing-remitting forms of MS. The aim of this article is to present the most recently published safety and efficacy data on ofatumumab.

Key words: ofatumumab, multiple sclerosis, treatment, monoclonal antibody, B lymphocytes, long-term efficacy, long-term safety.

Úvod

RS je nevyléčitelné onemocnění s celosvětovou prevalencí okolo 2,8 milionu nemocných, které postihuje až třikrát více žen než mužů (Walton et al., 2020). Terapie RS zaznamenala v posledních dvou dekáдах významný pokrok a v současnosti v neurologii představuje nejdynamičtěji se rozvíjející oblast. Díky detailnějšímu a hlubšímu pochopení patogenetických mechanismů podílejících se na vzniku nemoci jsme dnes svědky výrazné akcelerace vývoje nových léčiv a jejich postupného zavádění do klinické praxe. Biologická léčba zaznamenala průlom u řady

obtížně léčitelných nemocí včetně RS, v klinickém vývoji se tak nachází desítky molekul. Její princip je založen na vysoce specifickém a molekulárně přesně definovaném mechanismu působení. Tato terapie vykazuje vysokou účinnost, je však spojena s potenciálními komplikacemi v souvislosti s dlouhodobým ovlivněním imunitního systému a rozmanitost nežádoucích účinků stupňuje nároky na zvýšenou obezřetnost při léčbě. Nové mechanismy účinků těchto léků navíc na lékaře kladou zcela nové nároky na znalosti imunologie. Mezi nejúčinnější léky patří monoklonální protilátky, včetně těch, které jsou zaměřeny na

molekulu CD20 na povrchu B buněk a způsobují jejich depleci, což vede k menšímu počtu relapsů a zlepšení symptomů (Roach et Cross, 2020). O volbě konkrétního léku se rozhoduje na základě faktorů specifických pro pacienta (Kubala Havrdová, 2020).

Charakteristika ofatumumabu

Ofatumumab, rekombinantní lidská anti-CD20 monoklonální protilátka imunoglobulinu G1, který byl původně schválen pro léčbu chronické lymfocytární leukemie a nyní nově i jako subkutánní injekce v několika zemích (včetně USA, zemí EU a Japonska) k léčbě relabujících



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marek Peterka, peterkam@fnplzen.cz
Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(6):477-482

Článek přijat redakcí: 28. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2022

forem RS. Ofatumumab byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) 26. března 2021 a je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RR RS) definovanou klinicky nebo zobrazovacími metodami. Jedná se o první monoklonální protilátku zaměřenou proti CD20+ B lymfocytům aplikovanou formou subkutánní injekce v komfortním dávkovacím schématu 1x měsíčně (20 mg v 0,4 ml po iniciačním dávkovacím režimu 20 mg 1., 7. a 14. den) samotným pacientem v domácím prostředí, a to bez nutnosti premedikace. To vše je předpokladem dobré adherence k léčbě. Díky subkutánnímu podání se v případě ofatumumabu jedná o dávky, které jsou ve srovnání s anti-CD20 biologiky aplikovanými intravenózně řádově nižší. Významným faktem je, že léčivo je do cílových orgánů distribuováno lymfatickým systémem, což zajišťuje rychlost a vyšší koncentraci v místech, kde dochází k interakci B a T lymfocytů a která tvoří rezervoár auto-

reaktivních lymfocytů. Vazebný epitop ofatumumabu je odlišný od epitopu, na který se váže rituximab či ocrelizumab. Ofatumumab se váže na malou i velkou extracelulární smyčku molekuly CD20. Předpokládá se, že vazbou na malou smyčku se ofatumumab dostává blíže k buněčné membráně a indukuje tak silnější cytotoxicitu závislou na komplementu (Teeling et al., 2006).

Základní studie s ofatumumabem

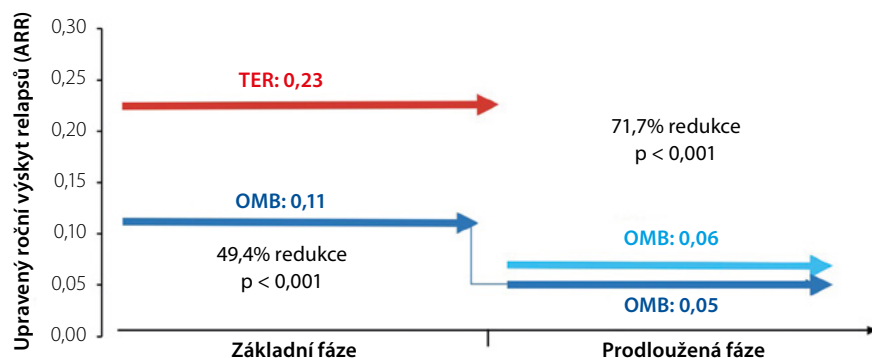
Ve studiích fáze II (APLIOS, APOLITOS a MIRROR) byl subkutánní ofatumumab u pacientů s relabujícími formami RS (RRS) spojen s významným snížením tvorby nových mozkových lézí (oproti výchozímu stavu nebo oproti placebo), měřeno pomocí magnetické rezonance (MR). Vzhledem k dostupnosti údajů z fáze III se studiemi fáze II dále v tomto článku nezabýváme.

Účinnost a bezpečnost ofatumumabu byla sledována ve dvou randomizovaných

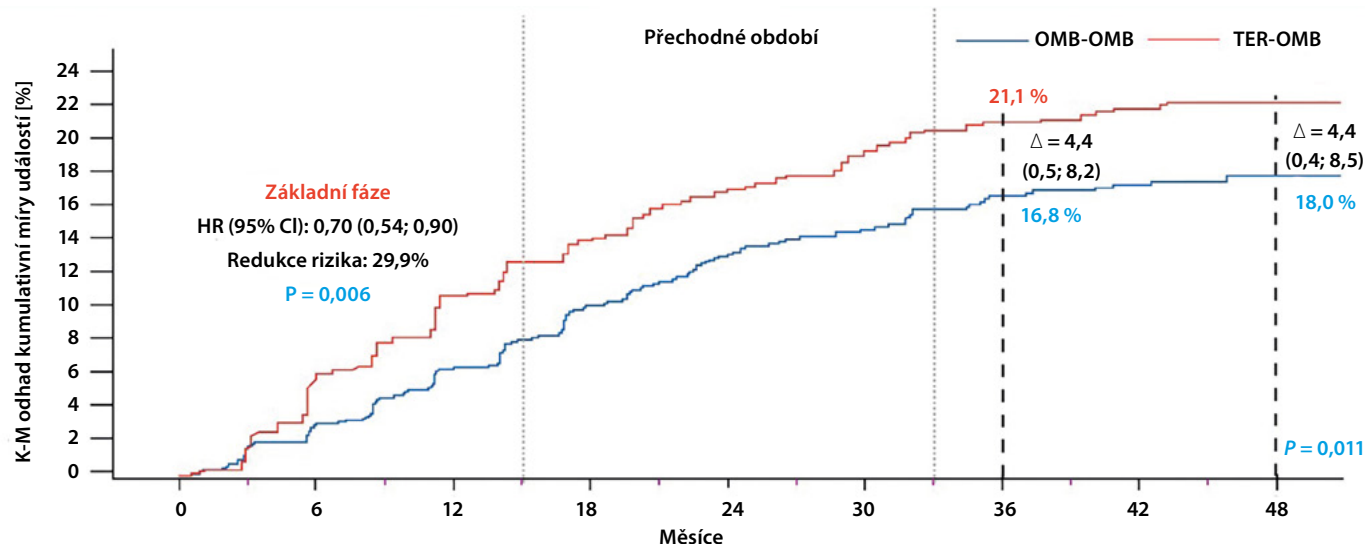
multicentrických dvojité zaslepených studiích fáze III (ASCLEPIOS I a II) s identickým designem u pacientů s RS relaps-remitentní nebo sekundárně progresivní s prokázanou aktivitou choroby ve věku 18–55 let s EDSS (Expanded Disability Status Scale) skóre v rozmezí 0–5,5. Dalším kritériem pro zařazení do studie a zároveň určujícím aktivitu onemocnění byl jeden zdokumentovaný relaps během předchozího roku nebo dva relapsy během předchozích dvou let nebo gadolinium enhancující lézi na MR v uplynulém roce před randomizací. Zařazení byli jak nově diagnostikovaní pacienti bez předchozí léčby, tak pacienti již léčení jiným lék ze skupiny disease modifying therapy (DMT). Ofatumumab byl ve zmiňovaných studiích srovnáván s aktivním komparátorem, teriflunomidem užívaným 1x denně v dávce 14 mg perorálně. Doba trvání sledování byla flexibilní (maximální doba činila 30 měsíců, medián 20 měsíců) a následovala extenze studie s názvem ALITHIOS. Do studií bylo zapojeno 37 zemí a zařazeno bylo celkem 1882 pacientů – k léčbě ofatumumabem bylo randomizováno 946 pacientů, k léčbě teriflunomidem 936 nemocných (Hauser et al., 2020).

Primárním cílovým ukazatelem studií ASCLEPIOS I a II byl roční výskyt relapsů (annualized relaps rate; ARR). Ve studii ASCLEPIOS I došlo k 50,5% redukci ARR v porovnání s teriflunomidem, ve studii ASCLEPIOS II se jednalo o 58,5% redukci (v obou případech $p < 0,001$). Ofatumumab signifikantně prodloužil dobu do potvrzené progresse disability (confirmed disability

Graf 1. Roční výskyt relapsů v základní a otevřené fázi studie (upraveno Hauser et al., 2022)



Graf 2. Tříměsíční potvrzená progresse disability (upraveno Hauser et al., 2022)



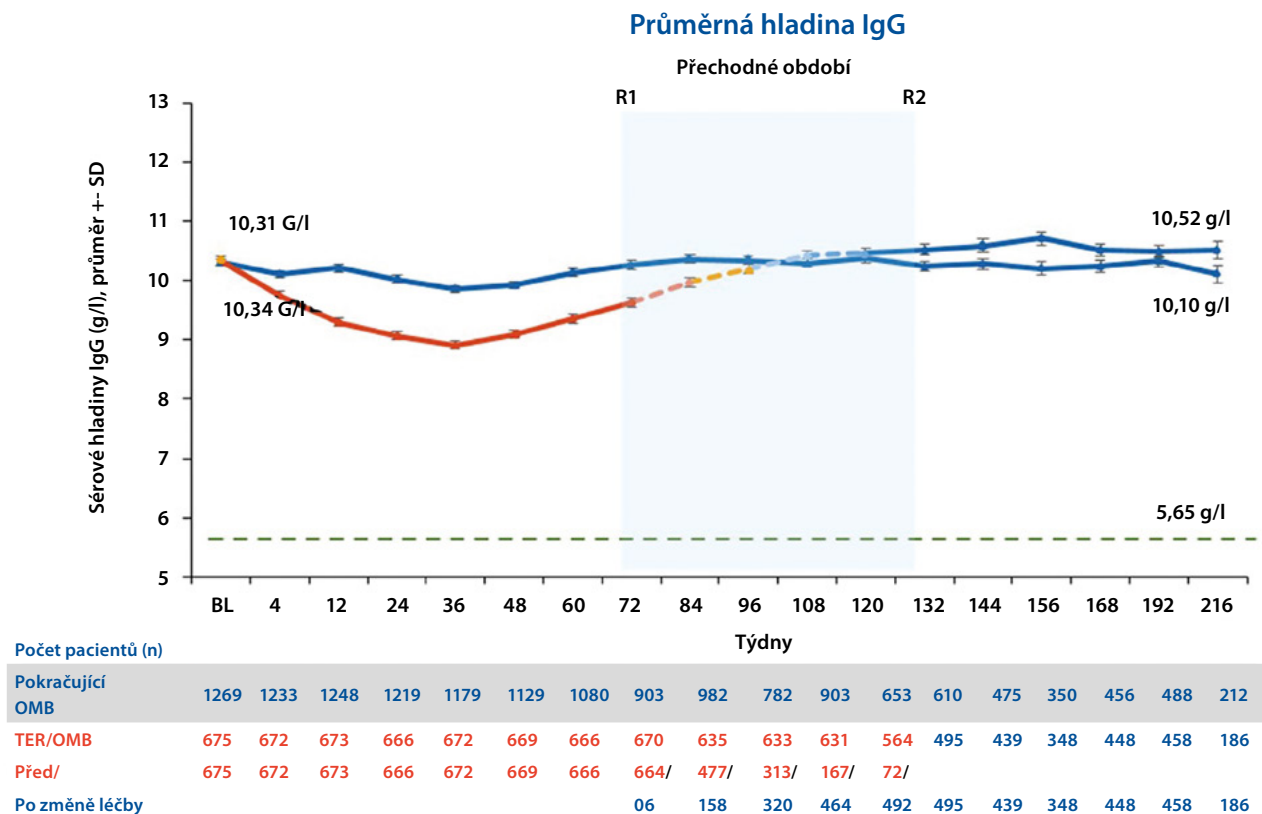
INZERCE

progression; CDP). Předem specifikovaná metaanalýza kombinovaných údajů ukázala, že ofatumumab v porovnání s teriflunomidem významně snížil riziko 3měsíční CDP o 34,4 % a 6měsíční CDP o 32,5 %. Nález na MR rovněž

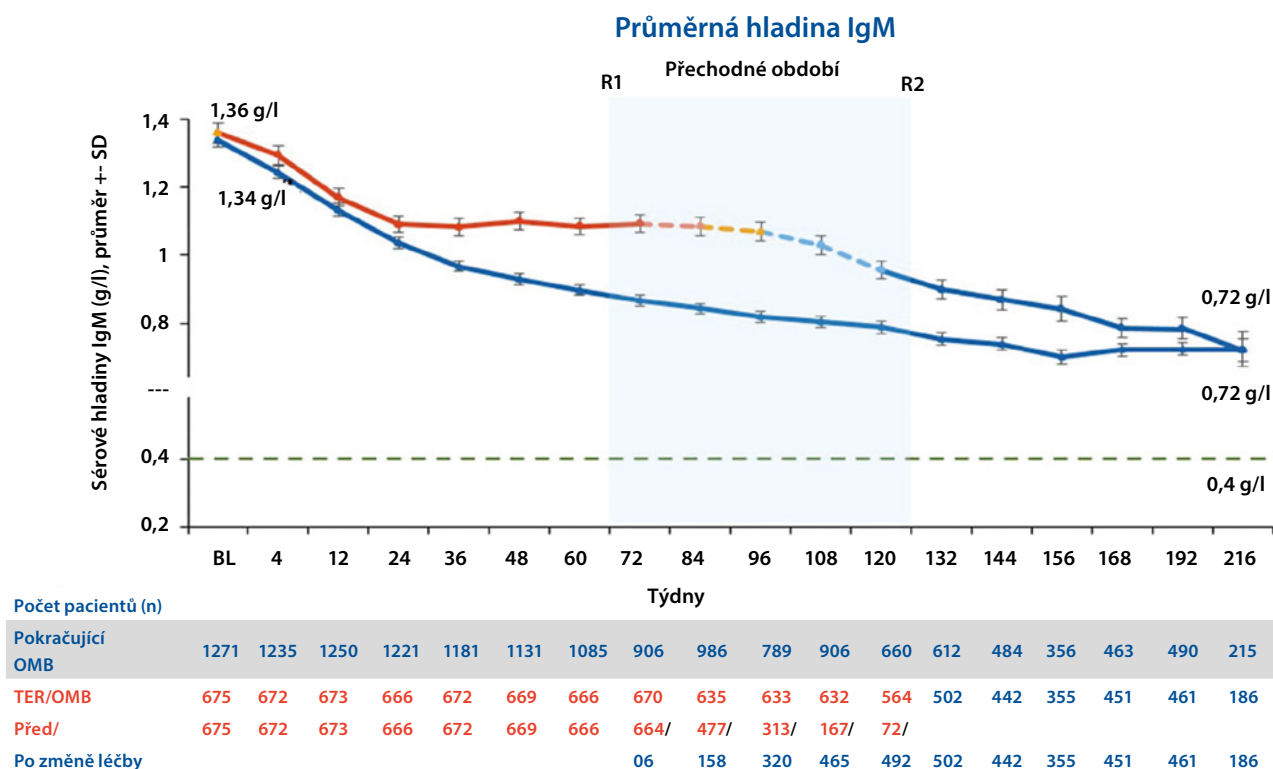
ukazují vysokou účinnost ofatumumabu oproti teriflunomidu. Výskyt gadolinium enhancujících lézí v T1 vážených obrazech na MR byl u pacientů léčených ofatumumabem snížen o 97,5 % ve studii ASCLEPIOS I a o 93,8 %

ve studii ASCLEPIOS II ve srovnání s teriflunomidem. V počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí vykázal ofatumumab 81,9% a 84,5% redukci v porovnání s teriflunomidem (Hauser et al., 2020).

Graf 3. Hladina IgG protilátek v séru (upraveno Hauser et al., 2022)



Graf 4. Hladina IgM protilátek v séru (upraveno Hauser et al., 2022)



Bezpečnostní profil léku odpovídá parametrům očekávaným u anti-CD20 terapie. Nejčastěji byly reportovány reakce v souvislosti s injekcí, těch však v čase ubývalo a zmírňovaly se. Systémové reakce byly v 99,8 % slabé nebo mírné, lokální reakce byly v 99,9 % rovněž slabé či mírné. Z dalších nežádoucích účinků byl oproti teriflunomidu zaznamenán častější pokles koncentrace IgM pod 0,34 g/l (u 14,3 vs. 4,5 %), avšak bez klinického korelátu; výskyt infekcí byl srovnatelný (Hauser et al., 2020).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost ofatumumabu

Po účasti v hlavních částech studie ASCLEPIOS I/II, APLIOS nebo v otevřené rozšířené části studie APOLITOS mohli pacienti vstoupit do studie ALITHIOS, což je otevřená studie fáze IIIb. Cílem studie ALITHIOS bylo posoudit dlouhodobou účinnost, snášenlivost a bezpečnost ofatumumabu u populace pacientů s RRS po expozici po dobu až 4 let. Tato studie také umožňuje srovnání včasného nasazení ofatumumabu oproti opožděnému nasazení po změně terapie z teriflunomidu na konci studie ASCLEPIOS I/II.

Do studie ALITHIOS vstoupilo celkem 1 367 pacientů z původních studií. Z toho bylo 677 pacientů léčeno primárně teriflunomidem. Primárním sledovaným cílem byl nadále roční výskyt relapsů (AAR). V otevřené fázi studie došlo k výraznému poklesu tohoto parametru u pacientů po změně z teriflunomidu na ofatumumab (TER-OMB) z původní hodnoty 0,23 na 0,06 relapsu ročně, s relativním poklesem o 71,7 % ($p < 0,001$). U skupiny, která pokračovala v léčbě ofatumumabem (OMB-OMB), došlo taktéž k dalšímu poklesu výskytu relapsů z původní hodnoty 0,11 na 0,05, s relativním poklesem o 49,4 % ($p < 0,001$). Dalším sledovaným parametrem byla schopnost ofatumumabu potlačit 3měsíční CDP. Analýzy z 36. a 48. měsíce studie ukazují, že nárůst pacientů s 3měsíční CDP je v obou skupinách stejný, delta v obou analyzovaných obdobích činí 4,4. Výsledky ukazují, že dřívější léčba ofatumumabem je spojena s výhodou účinnosti, která se ztrácí a nemůže být obnovena u osob původně randomizovaných na teriflunomid. Tyto výsledky byly potvrzeny také při sledování CDP s 6měsíčním konfirmačním obdobím. Zcela výjimečná data přináší sledo-

vání výskytu gadolinium enhancujících lézí v T1 vážených obrazech na MR, kdy u skupiny TER-OMB došlo k 97,2 % ($p < 0,001$) poklesu vzniku těchto lézí s absolutní hodnotou 0,02 léze na sken. Ve skupině OMB-OMB byl taktéž pozorován pokles výskytu těchto lézí s relativním poklesem o 61,9 % ($p < 0,006$) ve srovnání s předchozím obdobím a s absolutní hodnotou 0,01 léze na sken. Velmi příznivé výsledky ukazuje analýza vzniku nových nebo zvětšených lézí na T2 vážených obrazech MR mozku. U skupiny TER-OMB došlo k poklesu vzniku T2 vážených lézí ve srovnání se základní fází studie o 86,1 % ($p < 0,001$), upravená průměrná roční míra T2 vážených lézí činila u této skupiny 0,60 léze. Ve skupině OMB-OMB došlo taktéž k signifikantnímu poklesu vzniku T2 vážených lézí ve srovnání se základní fází studie o 89,6 % ($p < 0,001$), upravená průměrná roční míra T2 vážených lézí činila u této skupiny 0,07 léze (Hauser et al., 2022).

Dlouhodobá kontinuální léčba ofatumumabem po dobu čtyř let prokázala účinnost na potlačení vzniku relapsů, lézí na MR a snížení rizika progresivní disability. U pacientů, kteří byli převedeni v otevřené fázi studie z teriflunomidu na ofatumumab, bylo prokázáno výrazné snížení počtu relapsů a lézí na MR. Přetrvávající rozdíly v počtu relapsů, aktivitě na MR a potvrzené progresivní disability ve skupině s kontinuálním podáváním ofatumumabu oproti skupině s přechodem na ofatumumab zdůrazňují důležitost časného zahájení vysoce účinné léčby ofatumumabem ve srovnání s léčbou s nižší účinností (Hauser et al., 2022).

Kumulativní údaje o bezpečnosti po dobu až čtyř let naznačují, že dlouhodobá léčba ofatumumabem je u pacientů s RRS dobře snášena a nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika. Míra výskytu nežádoucích účinků zůstala konzistentní s mírou, která byla dříve hlášena ve studiích fáze III ASCLEPIOS I/II. Nejčastějšími infekcemi byly nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a covid-19. Míra závažných infekcí zůstala v průběhu času stabilní a nezvýšila se při dlouhodobém užívání až po dobu čtyř let navzdory pandemii covidu-19. Nebyly zjištěny žádné oportunní infekce, reaktivace hepatitidy B ani progresivní multifokální leukoencefalopatie. Průměrné hladiny IgG zůstaly stabilní po dobu až čtyř let. U většiny pacientů

zůstaly hladiny IgM v normálním referenčním rozmezí. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi hladinami imunoglobulinů a rizikem závažných infekcí. Hladina lymfocytů a neutrofilů zůstala stabilní po celou dobu sledování (Hauser et al., 2022).

V celkové populaci mělo 139 pacientů (7,1 %) nežádoucí účinky související s covidem-19, včetně 115 potvrzených (s pozitivním laboratorním potvrzením podle hlášení zkoušejícího) a 24 suspektních případů covidu-19. Většina případů covidu-19 byla nezávažná (90,2 %), mírná nebo středně závažná (91,0 %) a většina pacientů se uzdravila (98,4 %). Malé procento případů covidu-19 (1,5 %) pozorovaných po plném očkování bylo k datu uzávěrky údajů 25. září 2021 většinou lehkého až středně těžkého stupně a všichni pacienti se uzdravili.

V celkové populaci byly malignity hlášeny celkem u 11 pacientů (0,6 %). Mezi nejčastěji hlášené patřily bazocelulární karcinom ($n = 4$) a invazivní karcinom prsu ($n = 2$).

Míra incidence upravená expozicí (exposure adjusted incidence rate – EAIR) pro malignity se v průběhu času v celkové populaci ofatumumabu nezvýšila. V kombinaci se zjištěnou účinností podporují tato zjištění příznivý profil přínosů a rizik ofatumumabu u pacientů s RRS (Hauser et al., 2022).

Závěr

Ofatumumab je plně lidská anti-CD20 monoklonální protilátka, kterou máme k dispozici k léčbě remitentní formy RS. Jedná se o první subkutánně podávanou protilátku v léčbě RS. Do cílových orgánů je distribuována lymfatickým systémem, což zajišťuje vyšší rychlost a koncentraci v místech, kde dochází k interakci B a T lymfocytů. Její účinnost a bezpečnost byla studována ve dvou identických studiích fáze III u dospělých pacientů s relabujícími formami RS proti aktivnímu komparátoru teriflunomidu. V těchto primárních registračních studiích prokázal ofatumumab superioritu v potlačení jak ročního výskytu relapsů, tak 3měsíční nebo 6měsíční konfirmované progresivní disability oproti aktivnímu komparátoru. Bezpečnostní profil léku odpovídal parametrům očekávaným u anti-CD20 terapie.

Aktuálně publikovaná data ukazují, že dlouhodobá kontinuální léčba ofatumumabem

po dobu až čtyř let prokázala účinnost na potlačení vzniku relapsů, lézí na MR a snížení rizika progresse disability. U pacientů, kteří byli převedeni v otevřené fázi studie z teriflunomidu na ofatumumab, bylo prokázáno výrazné snížení počtu relapsů a lézí na MR. Přetrvávající rozdíly v počtu relapsů, aktivitě na MR a potvrzené progresi disability ve skupině s kontinuálním podáváním ofatumumabu oproti skupině s přechodem na ofatumumab zdůrazňují důležitost čas-

nějšího zahájení vysoce účinné léčby ofatumumabem ve srovnání s léčbou s nižší účinností (Hauser et al., 2022). Kumulativní údaje o bezpečnosti po dobu až čtyř let naznačují, že dlouhodobá léčba ofatumumabem je u pacientů dobře snášena a nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika.

Ofatumumab řadíme do skupiny léků s vysokou účinností (High Efficacy Therapy – HET). Jak ukazují poslední data, včasné nasazení tohoto typu terapie významně mění dlou-

hodobou prognózu pacientů s RS (HE et al., 2022; Spelman et al., 2021). V tomto směru je nespornou výhodou možnost preskripce ofatumumabu v ČR jako léku první volby u pacientů s nepříznivými nálezy na MR (přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Lze předpokládat, že tento posun v léčbě RS povede ke stabilizaci většího počtu nemocných a jejich ochraně před aktivitou choroby, která ústí většinou v trvalou invaliditu.

LITERATURA

1. 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.* 2020;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
2. Hauser SL, Fox E, Aungst A, et al. Long-term Efficacy of Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. AAN 2022; Poster number: P5.004.
3. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, et al. Long-term Safety of Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. AAN 2022; Oral presentation: S14.004.
4. He A, Merkel B, Brown JWL, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316.
5. Kubala Havrdová E, et al. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuro-myelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. 2020. Available from: https://www.czechneuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2.0_final_pub_web-2.pdf.
6. Roach CA, Cross AH. Anti-CD20 B cell treatment for relapsing multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:595547.
7. Souhrn údajů o přípravku Kesimpta. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-productinformation_cs.pdf.
8. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-1204.
9. Teeling JL, Mackus WJM, Wiegman JM, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol.* 2006;177(1):362-371. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.362.
10. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J.* 2020;16(14):1816-21.