

Ofatumumab v klinické praxi

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V současné době se mění pohled na léčbu roztroušené sklerózy. U indikovaných pacientů je cílem nasazení vysoce účinné léčby v rané fázi nemoci. Zvyšuje se počet pacientů na této léčbě i spektrum léčiv. Ofatumumab je jedním z vysoce účinných léků. Jde o monoklonální protilátku proti CD20 lymfocytům s prokázanou vysokou a rychlou účinností v potlačení zánětlivé aktivity, ale částečně i progresi onemocnění bez relapsů. Byť je dobře tolerován, což umožňuje aplikaci pacientem v domácím prostředí, stále se jedná o lék působící selektivní imunosupresi s potenciálními nežádoucími účinky, a tedy nutností farmakovigilance. Cílem článku je upozornit neurology na praktické aspekty léčby.

Klíčová slova: ofatumumab, monoklonální protilátky proti lymfocytům CD20, vysoce účinná léčba, roztroušená skleróza.

Ofatumumab in clinical practice

The view of multiple sclerosis treatment is changing. The aim is to provide patients with highly effective treatment at an early stage of the disease. The number of patients on HET is growing, as is the range of drugs available, which now includes ofatumumab. Ofatumumab is a monoclonal antibody that targets CD20 lymphocytes. It has been shown to be highly and rapidly effective in suppressing inflammatory activity and, to some extent, disease progression without relapse. Although it is well tolerated and can be administered by the patient at home, it is still a selective immunosuppressive drug with potential side effects and thus the need for pharmacovigilance. The aim of this article is to alert neurologists to the practical aspects of treatment.

Key words: ofatumumab, monoclonal antibodies against CD20 lymphocytes, high effective treatment, multiple sclerosis.

Úvod

Dříve preferovaná eskalační strategie léčby roztroušené sklerózy (RS) je v současné době stále častěji nahrazována zahájením vysoce účinné léčby (HET – High Efficacy Treatment) již v časných fázích RS, tedy i u nově diagnostikovaných neléčených pacientů. I když se při sledování průběhu RS zohledňují i další parametry než pouze míra relapsů (progrese nezávislá na relapsech, aktivita na magnetické rezonanci, úbytek mozkové tkáně, neuropsychologická vyšetření a biomarkery progrese a aktivity, jako jsou neurofilamenta a další), stále je nejběžnější definicí HET doporučení britské neurologické společnosti. Podle tohoto doporučení jsou do kategorie HET zařazena

léčiva, která snižují roční míru relapsů o více než 50 % (Scolding et al., 2015). Významné zlepšení prognózy pacientů při časném nasazení HET prokázalo více prací. Více prací prokázalo významné zlepšení prognózy pacientů při časném nasazení HET. Např. v častěji citované práci He a kolektivu z roku 2020 byl porovnáván efekt léčby u pacientů nasazených na HET (rituximab, ocrelizumab, mitoxantron, alemtuzumab a natalizumab; $n = 213$) s pacienty, kteří léčbu zahájili čtvrtý až šestý rok ($n = 267$). Na počátku léčby bylo průměrné skóre EDSS 2,2 ve skupině časně léčby a v pozdní skupině 2,1. V šestém roce od začátku onemocnění bylo průměrné skóre EDSS 2,2 (SD 1–6) v časně skupině ve srovnání

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

N/A

Cit. zkr: *Neurol. praxi*. 2024;25(1):62-65

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.075>

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2023

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

martin.elisak@fnmotol.cz

s 2,9 (SD 1–8) v pozdní skupině. Tento rozdíl přetrvával v průběhu každého roku sledování až do desátého roku po začátku onemocnění (He et al., 2020). Své postavení mezi HET potvrdil ofatumumab na základě studií ASCLEPIOS, kde byla prokázána jeho vyšší účinnost ve sledovaných parametrech oproti teriflunomidu jako zástupci léčby se střední účinností (MET – Moderate Efficacy Treatment) (Hauser et al., 2020). Benefit časného nasazení byl potvrzen i u ofatumumabu oproti teriflunomidu, a to již ve 4. roce léčby (Hauser et al., 2023). Výsledky těchto sledování vedly ke schválení ofatumumabu (Kesimpta®) nejen jako eskalační léčby při klinické aktivitě u pacienta již léčeného DMT (Disease Modifying Therapy), ale i u nově diagnostických pacientů s nepříznivými prognostickými faktory, definovanými jako přítomnost T1 gadolinium sytící se léze a/nebo infratentoriální a/nebo spinální léze. V současné době je pravděpodobné, že nový pacient odeslaný do MS centra bude kandidátem nasazení jednoho z HET. Vzhledem k úhradovým kritériím je s výhodou, byť nikoliv nezbytně vhodné, pokud pacient s podezřením na první demyelinizační příznak má magentickou rezonanci s gadoliniem (Wattjes et al., 2021). Nasazení HET může také urychlit, pokud má i přes absenci míšních symptomatiky provedené zobrazení celé míchy. Při rozhodování o léčbě RS je na jedné straně snahou nasadit u indikovaných pacientů HET co nejdříve, na druhé straně je nutné brát v potaz možná rizika léčby (zejména infekční), komorbidit (onkologická anamnéza, autoimunitní komorbidita), plánování rodiny, věk a další faktory a snažit se zvolit optimální DMT u konkrétního pacienta.

Mechanismus působení a účinnost

Ofatumumab patří, spolu s ocrelizumabem (Ocrevus®), mezi monoklonální protilátky proti CD20 znaku lymfocytů. Jde o transmembránový, neglykosylovaný fosfoprotein, který je exprimován především na B lymfocytech, a to od pre-B lymfocytů vyskytujících se v kostní dřeni, přes zralé a paměťové B buňky vyskytující se v krvi, lymfatických orgánech a v likvoru. Dále je exprimován na přibližně 6 % T lymfocytů. Není exprimován na kmenových a pro-B lymfocytech, které se vyskytují v kostní dřeni, a na dlouho žijících plazma-

tických buňkách v kostní dřeni a lymfatické tkáni. Po jeho aplikaci dochází k rychlé depleci v periferní krvi a variabilně zřejmě i v dalších kompartmentech obsahujících CD20 lymfocyty, jako je lymfatická tkáň, ale také centrální nervový systém. V periferní krvi dochází k plné depleci CD20 lymfocytů v mediánu 11 dnů (Yu et al., 2022). Tato deplece se projevuje v rychlém potlačení zánětlivé aktivity jak klinické, tak rezonanční – průměrný počet nových nebo přetrvávajících gadolinium enhancing T1 lézí se snížil z 1,5 na začátku na 0,1 ve 12. týdnu, zatímco podíl pacientů bez těchto lézí byl 64,2 % na začátku a 94,1 % ve 12. týdnu (Bar-Or et al., 2022). Potlačení klinické aktivity (atak nebo synonymem relapsů) se projevuje ve snížení roční míry relapsů o 50,5 až 58,5 % (Hauser et al., 2020). Trvalé potlačení aktivity pozorujeme i po 5 letech sledování (Kappos et al., 2023).

Výzvou v léčbě RS je v současné době potlačení takzvané „doutnající RS“. I v počátečních stádiích onemocnění dochází k pozvolnému zhoršování stavu bez skokového zhoršení v rámci relapsu. Jedním z parametrů tohoto zhoršení je takzvaná PIRA (progression independent of relapse activity), která se vyskytuje již v prvních pěti letech nemoci až u čtvrtiny pacientů. Pacienti, u nichž se PIRA objevila během prvních 5 let roztroušené sklerózy, mají 26× vyšší riziko rozvoje těžkého postižení než pacienti, u nichž se první PIRA objevila v pozdním stadiu onemocnění (Tur et al., 2023). Být ofatumumab oddálil PIRA oproti teriflunomidu o 56 %, stále byla přítomna v prvních dvou a půl letech léčby u 3,6 % pacientů (Gärtner et al., 2022).

Způsob aplikace a dávkování

Ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka. To spolu s faktem, že se nepodává v infuzích, ale subkutánně a také že se podává v kratších intervalech, mezi kterými dochází pouze k minimální (2 % pacientů) replaci B lymfocytů, vede k nízkému výskytu reakcí spojených s aplikací. Celkem byly sice hlášeny u 20,6 %, ale ve většině případů jsou nezávažné a s časem jejich výskyt klesá – u první injekce 14,4 % u druhé již 4,4 % a pod 3 % od třetí injekce. Reakce spojené s injekcí jsou obvykle nezávažné (systémové reakce, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice,

polymyalgie a polyartralgie), pouze u dvou (0,2 %) pacientů s RS léčených ofatumumabem byly hlášeny závažné reakce spojené s injekcí, ale ne život ohrožující. U 12,3 % pacientů byly hlášeny lokální reakce v místě injekce (Cohen et al., 2023). Vzhledem k tomuto příznivému profilu byl ofatumumab jako první monoklonální protilátka u RS schválen k domácí aplikaci bez nutnosti premedikace.

Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánně s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2 s následným měsíčním dávkováním. Po první dávce pod dohledem zdravotníka si již pacient aplikuje sám v domácím prostředí pomocí pera Sensoready®. Pero se skladuje v chladu v lednici mezi 2 až 8 °C a mělo by být chráněno před světlem. Přípravek by ale měl být podáván pouze, pokud má pokojovou teplotu.

Bezpečnost a vedlejší účinky

Ofatumumab je selektivní imunosupresivum vedoucí k trvalé depleci zejména periferních B lymfocytů. Jako nejčastější nežádoucí účinky jsou, kromě výše uvedených souvisejících s aplikací, čtenější infekty. Dále vzhledem k depleci B lymfocytů je také horší protilátková odpověď na vakcinaci. Nežádoucí účinky byly důvodem k přerušení léčby po pěti letech u 7,1 % pacientů (Cohen et al., 2023).

Před zahájením léčby je nutné vyloučit latentní infekci hepatitidou B, protože při CD20 depleční terapii byly popsány případy fatální reaktivace s jaterním selháním (Marzo et al., 2023). Dále kromě krevního obrazu a základních biochemických testů (jaterní enzymy, ledvinné funkce, zánětlivé parametry) se dále rutinně provádí vyšetření hladin imunoglobulinů a je vhodné i doplnění serologického statusu pacienta.

Roční výskyt infekcí na 100 pacientů po pětileté expozici ofatumumabu je 41, jednalo se ve většině případů o respirační a močové infekce. Jako závažné byly hodnoceny ve 0,9 na 100 pacientů za rok a šlo nejčastěji o covid-19, apendicitidy a pneumonie. Oportunní infekce dosud nebyly hlášeny (Cohen et al., 2023). Jako rizikové faktory těžších infekcí byly u ofatumumabu popsány obezita a mužské pohlaví (Cohen et al., 2023), u CD20 deplečních terapií obecně i komorbidit (další au-

toimunitní onemocnění, diabetes, endokrinní onemocnění, hypertenze, plicní onemocnění, rakovina, kardiovaskulární onemocnění a obezita), tíže postižení dle EDSS a délka léčby (Oksbjerg et al., 2021). Některé práce naznačují jako rizikový faktor infekcí hypogamaglobulinemii IgG (hypo-IgG), která je u ofatumumabu po 5 letech léčby u 2 % pacientů, ale pouze v 0,2 % vedla k přerušení léčby (Cohen et al., 2023). U pacientů s četnými infekty a hypolIgG může být jednou z možností i substituce IgG po konzultaci s imunologem. Vzhledem k bytí mírně, ale přesto vyšším riziku infekcí, horší humorální odpovědi na očkování a kontraindikaci očkování živými vakcínami je vhodné před zahájením léčby ofatumumabem probrat s pacientem rizikové faktory a možnost vakcinace, a to optimálně před zahájením léčby (Otero-Romero et al., 2023). Vzhledem ke krátkému oknu optimálního zahájení vakcinace (ataka jako první příznak RS je obvykle léčena kortikoidy, po kterých je několik týdnů účinek vakcinace snížen) je s výhodou znát serologický status pacienta, a tedy i rychleji posoudit rozsah a načasování očkování. Pacienti s novým příznakem jsou většinou přeléčeni vysokodávkovanými kortikoidy, po kterých se doporučuje očkovat nejdříve s odstupem jednoho měsíce. Na druhou stranu je žádoucí zahájení DMT co nejdříve od diagnózy RS. To nám dává poměrně krátké okno, kdy lze pacienty naočkovat bez zdržení zahájení DMT. Toto zdržení může být zkráceno, pokud známe serologický stav pacienta již v době prvního vyšetření v RS centru. Bytí je jednoznačně preferována vakcinace, u pacientů, kteří nemohli být očkováni či mají i po očkování nízké titry protilátek, je v případě rizikové expozice vhodná antivirová léčba (např. u covidu-19 nebo chřipky) nebo postexpoziční profylaxe imunoglobulinem (např. u tetanu, varicelly) a časná antibiotická léčba v případě močových či bakteriálních respiračních infekcí.

I přesto, že předchozí studie u CD20 depleční terapie naznačovaly disproporčně vyšší riziko výskytu karcinomu prsu, nedávný výzkum neprokázal zvýšenou incidenci rakoviny prsu u žen léčených ocrelizumabem ve srovnání s typickou populací RS (Dánsko) a celkově neukázal významné zvýšení rizika ve srovnání s obecnou

populací. Obdobně u ofatumumabu nebyl po pěti letech zvýšený výskyt nádorových onemocnění (0,32 na 100 osob za rok) (Cohen et al., 2023). Celkem bylo hlášeno 21 případů, z čehož devět byl nádor prsu (Cohen et al., 2023). I proto by pacientky léčené ofatumumabem měly důsledně dodržovat screeningové programy.

Profil pacientů vhodných k léčbě ofatumumabem

Srovnání jednotlivých studií prostřednictvím síťových metaanalýz ukázalo, že ofatumumab se řadí, spolu s natalizumabem, alemtuzumabem a ocrelizumabem, mezi HET s vysokou schopností v potlačení zánětlivé aktivity (Samjoo et al., 2020). Lze ho tedy považovat u pacientů s aktivitou na DMT s jiným mechanismem účinku (označováno jako eskalační léčba při přechodu z DMT se střední účinností nebo laterální switch při přechodu z DMT se srovnatelnou účinností). Dalším důvodem může být intolerance jiné HET. U pacientů léčených jinou protilátkou proti CD20 lymfocytům může být změna zvažována v případě výskytu neutralizačních protilátek proti užívané monoklonální protilátce event. v případě takzvaného wearing off fenoménu či časně repopulace CD19 lymfocytů dle cytoflow při dodržení šestiměsíčního podávání. Vzhledem k prokázání benefitu při časném nasazení HET a aktuálním indikačním omezením je ofatumumab indikován i u dosud neléčených pacientů, kteří mají nepříznivé rizikové faktory dle MR.

Jedinými kontraindikacemi k nasazení ofatumumabu je probíhající malignita či infekce, pacienti s rizikem reaktivity hepatitidy a pacienti se závažným imunodeficitem. I u ostatních pacientů je důležité před nasazením CD20 depleční terapie individuálně posuzovat poměr risk/benefit. I přes splnění indikačních kritérií je třeba důsledného vyhodnocení zejména u pacientů s rozvojem RS po 50. roku věku, dále u pacientů s onkologickou anamnézou a s anamnézou četných infekcí, diskutovaných v části bezpečnost. První příznak po 50. roku věku je popisován v 3,4 % případů pacientů s RS, z čehož 55 % bylo hodnoceno jako relaps remitentní forma (Roohani et al., 2014). Rozhodnutí o nasazení HET může být problematické vzhledem k častějším komorbiditám, imunoseneskenci vedoucí

ke snížené obranyschopnosti proti infekcím a vyššímu riziku malignit. Je možný i nižší efekt HET v této věkové skupině – ocrelizumab jako zástupce CD20 depleční terapie neprokázal efekt v redukci roční míry relapsů u pacientů nad 40 let (Turner et al., 2019). Na druhou stranu i v těchto věkových skupinách se můžeme setkat s vysoce aktivní RS. Další potenciální výhodou monoklonálních protilátek je absence farmakokinetických interakcí.

Další skupinou jsou pacientky plánující rodinu. Dle SPC by měly ženy ve fertilním věku během léčby a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Ofatumumab, jako molekula IgG, má schopnost pronikat v prvním trimestru hematomplacentární bariérou pouze v minimálním množství. To naznačuje, že riziko přímého ovlivnění plodu v prvním trimestru těhotenství je nízké, teoretické riziko by mohlo vzniknout spíše nepřímo například vlivem infekce matky při selektivní imunosupresi. Důležité je podotknout, že ofatumumab má krátký poločas v těle, a to přibližně 16 dní. Průměrná rychlost eliminace tohoto léku během 12 týdnů je též vysoká (Kesimpta SPC – Souhrn údajů o léčivém přípravku; Summary of Product Characteristics). To naznačuje, že pokud by pacientka otěhotněla během léčby, časným přerušením podávání ofatumumabu po zjištění těhotenství se riziko expozice plodu minimalizuje. Bylo popsáno riziko abnormalit v krevním obraze a častějších infekcí v první roce u dětí matek léčených jinou CD20 depleční terapií, která má delší clearance a dobu repopulace B lymfocytů. Studie prováděné na zvířecích modelech a sledování těhotenství pacientek, které přerušily léčbu ofatumumabem po zjištění těhotenství, neposkytují důkazy o teratogenicitě tohoto léku. To znamená, že plánovaná gravidita sama o sobě neznamená, že by ofatumumab neměl být nasazen. Rozhodnutí ohledně plánování těhotenství a nasazení ofatumumabu by mělo být vždy individuální a mělo by se opírat o zvážení rizik a přínosů ve spolupráci s pacientkou.

Závěr

Ofatumumab rozšiřuje spektrum vysoce účinných léků dostupných pro terapii RS. I přes relativně příznivý bezpečnostní profil je nutné mít stále na paměti, že významně

ovlivňuje imunitní systém pacientů, a proto zůstává nutností provádět pravidelné monitorování. To by mělo zahrnovat sledování hematologických a imunologických parametrů, jakož i imunitního stavu pacientů. Dále je třeba kontrolovat riziko infekčních komplikací,

zejména u těch pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku. Úkolem budoucího výzkumu je také otázka nezbytnosti a bezpečnost trvalé deplece CD20 lymfocytů v periferní krvi v řádu desítek let, protože imunitní systém se v důsledku stárnutí významně mění.

Důležitým aspektem je také individuální přístup k léčbě, protože každý pacient má svou unikátní anamnézu. Optimalizace léčebného režimu ofatumumabem by měla zohledňovat všechny relevantní faktory a také názor pacienta.

LITERATURA

1. Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X, et al. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler*. 2022;28(6):910-924. doi:10.1177/13524585211044479.
2. Cohen J, Hauser S, Cross A, et al. Five-Year Safety of Ofatumumab in People Living With Relapsing Multiple Sclerosis. *Poster Presentation at the American Academy of Neurology (AAN)*. 2023, April 22-27, 2023.
3. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022;28(10):1562-1575. doi:10.1177/13524585211078825.
4. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJMoa1917246.
5. Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A, et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. *Mult Scler*. 2023;29(11-12):1452-1464. doi:10.1177/13524585231195346.
6. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
7. Marzo B, Vidal-Jordana A, Castilló J, et al. Hepatitis B reactivation is a rare event among patients with resolved infection undergoing anti-CD20 antibodies in monotherapy without antiviral prophylaxis: results from the HEB-EM study [published online ahead of print, 2023 Sep 11]. *J Neurol*. 2023;10.1007/s00415-023-11973-y. doi:10.1007/s00415-023-11973-y.
8. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, Magyari M, Sellebjerg F. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102988. doi:10.1016/j.msard.2021.102988.
9. Otero-Romero S, Lebrun-Fréney C, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler*. 2023;29(8):904-925. doi:10.1177/13524585231168043.
10. Roohani P, Emiru T, Carpenter A, et al. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):444-449. doi:10.1016/j.msard.2014.02.004.
11. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(18):1255-1274. doi:10.2217/ce-2020-0122.
12. Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;15(4):273-279. doi:10.1136/practneurol-2015-001139.
13. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023;80(2):151-160.
14. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019;266(5):1182-1193. doi:10.1007/s00415-019-09248-6.
15. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
16. Yu H, Graham G, David OJ, et al. Population Pharmacokinetic-B Cell Modeling for Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(3):283-300. doi:10.1007/s40263-021-00895-w.