



OFATUMUMAB

| MUDr. Mária Kiačiková, Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica TRENČÍN

Sclerosis multiplex (SM) je najčastejšia autoimunitná choroba centrálneho nervového systému charakterizovaná chronickou progredujúcou demyelinizáciou, stratou oligodendrocytov a v neskoršom štádiu aj axonálnym poškodením. Postihnutie začína prevažne u mladých ľudí vo veku medzi 24 – 31 rokov. SM je veľmi heterogénne ochorenie, u pacientov sa vyskytujú rôznorodé príznaky akými sú únava, poruchy zraku, poruchy pohyblivosti či parestézie. Ochorenie má preto dopad na kvalitu života a významne znižuje šance na plnohodnotný život.

SM je ochorenie postihujúce centrálny nervový systém (CNS), ktoré vzniká na podklade autoimunitnej reakcie. Aj keď presné príčiny SM nie sú úplne známe, predpokladá sa, že kombinácia genetických a environmentálnych faktorov prispieva k rozvoju ochorenia. K dnešnému dňu nie je dostupná neuroprotektívna liečba SM a ani nie je známa prevencia, preto dostupnosť biologickej protizápalovej liečby znamená významný pokrok v terapii pacienta s touto invalidizujúcou chorobou. Nakoľko imunitný systém je veľmi komplexný, existuje niekoľko možných mechanizmov prostredníctvom ktorých dochádza k ovplyvneniu prebiehajúceho zápalu, vrátane zápalu pri SM. V porovnaní s prvolíniovými alebo druholíniovými liečivami, ktoré vedú k zníženiu počtu relapsov u pacientov s SM, aj keď majú viacero nežiaducich účinkov, inovatívne lieky

v liečbe SM prinášajú ešte vyšší stupeň účinnosti ako aj nový a pohodlnejší spôsob užívania lieku.

Nedávne štúdie ukázali, že B-bunky hrajú významnú úlohu v patogenéze SM. Za normálnych okolností, B-bunky produkujú skôr protizápalové cytokíny (IL-10, IL-35), umožňujú tak autoreguláciu zápalovej odpovede. Avšak, u pacientov s SM dochádza k preprogramovaniu B-buniek, ktoré produkujú prozápalové cytokíny (IL-2, IL-6, TNF, CCL3, GM-CSF a ďalšie), čím B-bunky prispievajú k indukcii a k udržiavaniu zápalu v mozgovom tkanive pacientov. V blízkosti sklerotických lézií boli identifikované práve CD20 pozitívne B-bunky, proti ktorým je zacielená inovatívna liečba SM, ako napríklad ocrelizumab alebo ofatumumab. Cílená deplécia populácie CD20 pozitívnych B-

buniek vedie k zníženej tvorbe prozápalových cytokínov a chemokínov v mozgovom tkanive pacientov s SM, čo má za následok potlačenie alebo úplnú termináciu zápalového procesu. Preto cílené využitie monoklonálnych protilátok na depléciu B-buniek sa zdá byť kľúčovou terapiou pre pacientov s SM, pričom v súčasnosti sú aj na slovenskom trhu registrované viaceré liečivá s týmto mechanizmom účinku.

K vysoko účinnej deplécií B-buniek, a podskupine T-buniek, ktoré exprimujú CD20, dochádza prostredníctvom cytotoxických mechanizmov sprostredkovaných protilátkou alebo cytotoxicitou závislej od komplementu, po naviazaní sa monoklonálnej protilátky na príslušný antigén na povrchu B-buniek. Touto väzbou dochádza k rýchlej apoptóze B-buniek,

a teda k deplečnému účinku na B-bunky v priebehu niekoľkých dní. Výsledkom je silné potlačenie klinickej aj rádiologickej aktivity ochorenia, a tiež spomalenie rozvoja neurologického poškodenia.

Ofatumumab predstavuje prvú plne humánnu monoklonálnu protilátku, ktorá je podľa ATC klasifikácie zaradená do skupiny selektívnych imunosupresív (L04AA52). Účinnosť ofatumumabu sa hodnotila u dospelých pacientov s relabujúcimi formami sclerosis multiplex (RMS) s Kurtzkeho stupnicou postihnutia (tzv. EDSS skóre) medzi 0 až 5,5. Pacienti boli zaradení do dvoch veľkých paralelných multicentrických štúdií klinického skúšania fázy 3 ASCLEPIOS 1 a 2 (dvojito zaslepené, dvojito maskované, s aktívnym komparátorom), pričom až 40% pacientov tvorili dovtedy nikdy neliečení pacienti. Hlavným cieľom štúdií bolo zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ofatumumabu v porovnaní s teriflunomidom. Ofatumumab viedol k 54% zníženiu počtu relapsov v priebehu dvoch rokov liečby oproti teriflunomidu. Ofatumumab tiež preukázal 95% redukciu počtu Gd+ T1 lézií v porovnaní s teriflunomidom. Obidve štúdie preukázali vysokú účinnosť a priaznivý bezpečnostný profil ofatumumabu, pričom najčastejšími nežiaducimi účinkami boli infekcie horných dýchacích ciest, systémové reakcie súvisiace s podaním ofatumumabu, či infekcie močových ciest.

Od roku 2018 je schválený aj okrelizumab, ako prvý zo zástupcov B-bunkovej terapie v liečbe SM, ktorého podanie začína úvodnou 600 mg dávkou, ktorá sa podáva vo forme dvoch samostatných intravenózných infúzií. Prvá ako 300 mg infúzia, po ktorej sa o 2 týždne neskôr podá druhá 300 mg infúzia. Ofatumumab je dostupný ako predplnené injekčné pero, liečivo sa aplikuje subkutánne. Pred samotnou aplikáciou sa odporúča predplnené injekčné pero vybrať z chladničky



V post-hoc analýze klinických štúdií ASCLEPIOS I a II,

9 z 10 pacientov dosiahlo stav BEZ dôkazu aktivity ochorenia už v druhom roku liečby ofatumumabom

na aspoň 15 – 30 minút, aby sa ohrialo na izbovú teplotu. Injekčné pero sa zvyčajne aplikuje do stehna, brucha alebo vonkajšej strany ramena. Liečbu začína lekár alebo sa vykoná pod dohľadom zdravotného personálu. Po zaškolení si môžu pacienti liek aplikovať aj sami. Ofatumumab je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia od 1. 3. 2023.

Odporúčaná dávka ofatumumabu u dospelých pacientov s RSM je 20mg v 0., 1., a 2. týždni, po ktorých nasleduje podávanie 20 mg každých 28 dní, začínajúc 4. týždňom. Predplnené injekčné pero obsahuje 20 mg ofatumumabu v injekčnom roztoku. Ak sa vynechá dávka, treba ju aplikovať čím skôr bez čakania na najbližšiu plánovanú dávku. Následné dávky sa podávajú v odporúčaných intervaloch. Podávaná dávka sa nemusí upravovať s ohľadom na pohlavie alebo telesnú hmotnosť. Napriek tomu, že u dospelých pacientov s SM nad 55 rokov neboli realizované štúdie, na základe dostupných dát sa nepredpokladá nutnosť úpravy dávky v tejto vekovej kategórii pacientov. Dávku nie je nutné upravovať ani u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Pre deti do 18 rokov neexistujú údaje, preto účinnosť a bezpečnosť ofatumumabu nebola stanovená. Pred samotným na-

sadením liečby ofatumumabom je potrebné zhodnotiť stav imunitného systému pacienta, liek sa nesmie podať pacientom so závažným oslabením imunity. Liečba by nemala byť zahájená u pacientov s aktívnym infekčným ochorením, pričom sa odporúča podanie lieku odložiť až do vymiznutia infekcie. Pri podozrení na progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu by mala byť liečba ofatumumabom prerušená. Vzhľadom na možné riziko reaktívacie hepatitídy B sa odporúča pred začatím liečby pacientov vyšetriť na vírus hepatitídy B. Takisto pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nemajú liečiť ofatumumabom.

**Liečba ofatumumabom vedie k výso-
koučinnnej cielenej deplécii CD20 po-
zitivných B-buniek, ktorá je spojená s vý-
razným znížením relapsov, a vedie
k zlepšeniu klinického stavu pacienta.
Pri včasnom zahájení liečby významne
prispieva k stabilizácii ochorenia a spo-
maleniu jeho progresie. Dávkovacia
schéma, aplikácia liečby a najmä možnosť
aplikovania v domácom prostredí sa-
motným pacientom môže výrazne zlepšiť
spokojnosť pacienta a jeho adhérenciu
k liečbe.**

SK2304132782

Literatúra

- Stathopoulos P, Dalakas MC. Evolution of Anti-B Cell Therapeutics in Autoimmune Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):691-710. doi: 10.1007/s13311-022-01196-w.
- Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1316-1334. doi: 10.1007/s00415-021-10744-x.
- Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Mar;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2.
- Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, Giacomini PS, Saccà F, Mancione L, Zielman R, Bagger M, Das Gupta A, Häring DA, Jehl V, Kieseier BC, Pingili R, Stoneman D, Su W, Willi R, Kappos L. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler*. 2022 Sep;28(10):1576-1590. doi: 10.1177/13524585221079731.
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakariaka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Kesimpta, dátum revízie textu: 2/2023, dostupné na www.sukl.sk
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Ocrevus, dátum revízie textu: 12/2021, dostupné na www.sukl.sk