

Офатумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения рассеянного склероза



Попова Е.В.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
Россия, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10

В настоящее время для лечения рассеянного склероза зарегистрировано уже более 15 молекул, и порой клиницисты отмечают некоторые проблемы при выборе препарата для терапии при исходных равнозначных характеристиках больного. При выборе необходимо учитывать не только эффективность и безопасность выбираемого препарата, но и возможности дальнейшей терапии после прекращения приема изначально выбранного лекарственного средства. Обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности препарата офатумумаб, и его возможные преимущества среди других анти-CD20-агентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; офатумумаб; моноклональное антитело; анти-CD20-терапия.

Контакты: Екатерина Валериевна Попова; ani_retake1@mail.ru

Для ссылки: Попова Е.В. Офатумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):142–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-142-145

Ofatumumab – the first fully human monoclonal antibody approved for the treatment of multiple sclerosis

Popova E.V.

City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow
10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia

Currently, more than 15 molecules are already approved for the treatment of multiple sclerosis, and sometimes physicians encounter problems selecting a drug for therapy when considering patients with the initial equivalent characteristics. When selecting a drug, it is important to consider not only the efficacy and safety of the drug, but also the possibility of further therapy after discontinuation of the initially selected drug. This paper discusses the results of clinical trials on the efficacy and safety of ofatumumab and its potential advantages over other anti-CD20 agents.

Keywords: multiple sclerosis; ofatumumab; monoclonal antibody; anti-CD20.

Contact: Ekaterina Valerievna Popova; ani_retake1@mail.ru

For reference: Popova E.V. Ofatumumab – the first fully human monoclonal antibody approved for the treatment of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):142–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-142-145

Рассеянный склероз (РС) является хроническим высоко инвалидизирующим заболеванием аутоиммунного генеза. Патогенез РС отличается многогранностью. По мере углубленного изучения механизмов, приводящих к процессам воспаления и нейродегенерации при данном заболевании, разрабатываются и новые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). И если до 90-х годов прошлого столетия основным в лечении являлось купирование обострений посредством применения глюкокортикоидов, то к настоящему времени зарегистрированные препараты способствуют не только предотвращению обострений и торможению процессов нейродегенерации, но и частичному уменьшению неврологического дефицита. Мы все чаще говорим о персонализированном подходе в терапии РС. При назна-

чении терапии больному РС учитывается совокупность таких факторов, как тип течения и активность заболевания, особенности самого пациента и сопутствующие болезни, профиль безопасности препарата в отношении пациента.

Зарегистрированные препараты обладают разными механизмами действия, что также вносит свой вклад в уровень безопасности при терапии. Одним из наиболее активно разрабатываемых направлений является создание анти-CD20-агентов. К данной группе препаратов относятся моноклональные антитела (мАТ) к белку CD20 на поверхности В-лимфоцитов, которые в настоящее время считаются «ключевыми игроками» патогенеза РС [1]. Как и все препараты мАТ, анти-CD20-мАТ прошли своеобразную эволюцию от мышиных до полностью человеческих. И если в хи-

мерных (ритуксимаб, ублитусимаб) и гуманизированных (окреизумаб) мАТ еще содержатся мышиные компоненты, то в полностью человеческом мАТ (офатумумаб) таких последовательностей нет, за счет чего и достигается снижение иммуногенного потенциала, что является одним из ключевых моментов в достижении лучшей безопасности [2].

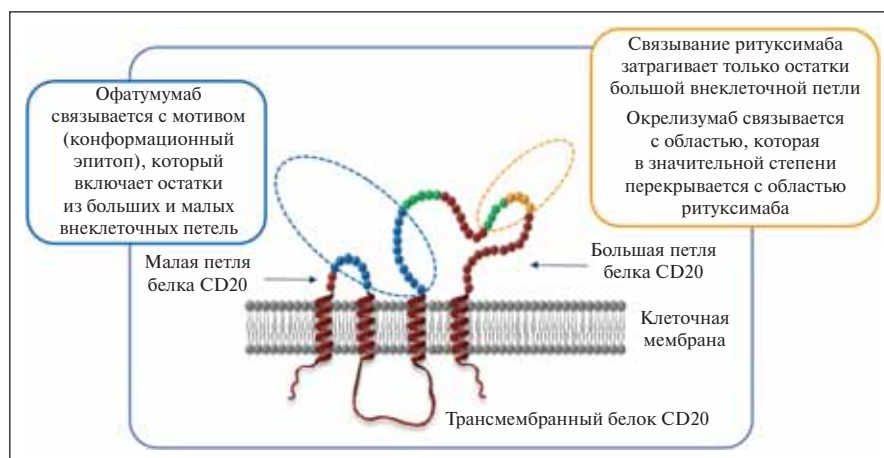
Препарат офатумумаб

Офатумумаб является в настоящее время единственным полностью человеческим мАТ, одобренным для лечения РС. Молекула офатумумаба связывается с двумя внеклеточными областями CD20, в отличие от других анти-CD20-препаратов, площадь взаимодействия которых с молекулой CD20 меньше, что влияет на плотность связывания молекул. Поэтому даже при низкой экспрессии (т. е. малом количестве) CD20-белка на поверхности В-лимфоцитов офатумумаб, в отличие от других анти-CD20-мАТ, сохраняет способность лизировать В-лимфоциты [3]. Это позволяет на фоне применения более низких доз препарата (в сравнении с другими анти-CD20-мАТ) добиться выраженного длительного воздействия на CD20, эффективного лизиса В-лимфоцитов и устойчивого подавления воспалительного компонента (см. рисунок) [4]. В связи с данной особенностью механизма действия отмечается достаточно быстрое истощение В-клеток уже ко 2-й неделе от начала терапии [5].

Результаты исследований офатумумаба

Согласно проведенным клиническим исследованиям III фазы ASCLEPIOS I и II (двойные слепые, проводимые с двумя плацебо с активным препаратом сравнения в параллельных группах, многоцентровые, адаптивные; максимальная продолжительность — до 30 мес), на фоне терапии препаратом офатумумаб в сравнении с препаратом терифлуномидом отмечается снижение среднегодовой частоты обострений более чем на 50% (50,5 и 58,5% в исследованиях ASCLEPIOS I и II соответственно) и сокращение подтвержденного 3- и 6-месячного ухудшения инвалидизации более чем на 30% (34 и 32% соответственно) [6, 7]. Офатумумаб показал преимущества в сокращении количества очагов Gd+ в режимах T1 (97 и 94%) и T2 (82 и 85% соответственно) по сравнению с терифлуномидом [7, 8]. На 2-м году исследования у 87,8% пациентов на фоне терапии препаратом офатумумаб отмечалось отсутствие признаков активности заболевания по критериям NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) в сравнении с 48,2% пациентов, получающих терапию препаратом терифлуномидом. Отдельно были проанализированы «наивные» пациенты (первый ПИТРС — офатумумаб), и было отмечено, что на 2-м году исследования 92,1% пациентов, принимающих офатумумаб, достигли NEDA-3, т. е. зарегистрирована еще более высокая эффективность при назначении данного препарата ранее не леченым пациентам. В долгосрочном наблюдении (до

4 лет) данная тенденция сохранялась, и при этом в целом у всех пациентов, получавших офатумумаб, уровень достижения показателя NEDA-3 не изменился — 9 из 10 человек по-прежнему соответствовали указанным критериям. Это, в свою очередь, отражает возможность предотвратить активность и ухудшение инвалидизации в долгосрочном периоде. Препарат, по данным метаанализов, в том числе независимых, занимает первые строчки по эффективности — предотвращению обострений и накоплению инвалидизации — у пациентов с РС среди всех ПИТРС [9–11]. В основе такой эффективности лежит достаточно быстрое истощение В-клеток уже через 2 нед после начала терапии. Было отмечено сохранение данного эффекта на протяжении всех 96 нед клинического исследования [5] со статистически значимым различием между группами лечения по первичной конечной точке (среднегодовая частота обострений) уже на 3-й месяц, и далее устойчиво сохраняющемся в течение всего периода исследований [12]. Однако, несмотря на быстрое подавление В-лимфоцитов, у большинства пациентов уровни IgM и IgG оставались выше нижней границы нормы на всем протяжении исследования [13]. При этом общая частота серьезных инфекций была низкой, и не наблюдалось никакой связи между снижением уровня иммуноглобулинов и риском серьезных инфекций. При завершении терапии препаратом офатумумаб отмечается восстановление уровня лимфоцитов в среднем уже через 23 нед, в отличие, например, от восстановления в среднем через 72 нед после терапии окрелизумабом и через 40 нед после терапии ритуксимабом [14–20]. Это связано не только с меньшей дозой (20 мг 1 раз в месяц, экспозиционная доза за год — 240 мг), но и с тем, что подкожное введение анти-CD20-препарата приводит к увеличению концентрации анти-CD20-мАТ в лимфатических узлах по сравнению с внутривенным введением, что, в свою очередь, может привести к повышению эффективности, учитывая, что именно в этих местах концентрируются и взаимодействуют патогенные В- и Т-лимфоциты [21–26]. По мнению ряда авторов, для восполнения числа В-лимфоцитов и сохранения иммунных реакций важно именно подкожное введение офату-



Особенности механизма действия препарата офатумумаб (адаптировано из [4])
 Characteristics of mechanism of action of ofatumumab (adapted from [4])

Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

мумаба, который оказывает, по сравнению с внутривенным ведением окрелизумаба, щадящее действие на В-клетки маргинальной и фолликулярной зон в селезенке [27]. Этот эффект может иметь отношение к пониманию некоторых различий в профилях безопасности офатумумаба и окрелизумаба, наблюдаемых у пациентов с РС [27].

Безопасность офатумумаба

В целом, при анализе безопасности частота развития нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ), была сопоставима между группами пациентов, получающих терапию препаратами офатумумаб и терифлуномид (см. таблицу) [6]. Было отмечено, что 99,8% системных инъекционных реакций были незначительными или умеренными и в основном наблюдались после первой инъекции. Учитывая механизм действия препарата офатумумаб, врачами прицельно отслеживалась динамика уровня лимфоцитов и были отмечены стабильные показатели в течение

НЯ у пациентов, получавших терапию препаратами терифлуномида и офатумумаба, в клинических исследованиях ASCLEPIOS I и II (по [6]), n (%)

Adverse events in patients taking teriflunomide and ofatumumab, data from ASCLEPIOS I and II clinical trials (according to [6]), n (%)

НЯ	Терифлуномид (n=936)	Офатумумаб (n=946)
Любые НЯ	788 (84,2)	791 (83,6)
Наиболее частые НЯ (≥5% в любой группе лечения):		
инъекционные реакции	143 (15,3)	195 (20,6)
назофарингит	156 (16,7)	170 (18,0)
головная боль	116 (12,4)	126 (13,3)
реакции в месте введения	52 (5,6)	103 (10,9)
инфекции верхних дыхательных путей	120 (12,8)	97 (10,3)
инфекции мочевыводящих путей	78 (8,3)	97 (10,3)
боль в спине	58 (6,2)	72 (7,6)
усталость	72 (7,7)	71 (7,5)
грипп	59 (6,3)	62 (6,6)
тошнота	64 (6,8)	61 (6,4)
снижение сывороточного IgM	21 (2,2)	56 (5,9)
алопеция	138 (14,7)	54 (5,7)
артралгия	44 (4,7)	49 (5,2)
диарея	111 (11,9)	49 (5,2)
боль в конечностях	66 (7,1)	46 (4,9)
депрессия	48 (5,1)	45 (4,8)
гипертензия	55 (5,9)	35 (3,7)
парестезия	52 (5,6)	27 (2,9)
Любые СНЯ	74 (7,9)	86 (9,1)
Наиболее частые СНЯ (≥1% в любой группе лечения):		
инфекции и заражения	17 (1,8)	24 (2,5)
травмы, отравления	9 (1,0)	13 (1,4)
и процедурные осложнения		
расстройства нервной системы	15 (1,6)	7 (0,7)
психические расстройства	2 (0,2)	10 (1,1)
злокачественные новообразования (НЯ и СНЯ)	4 (0,4)	5 (0,5)

4 лет лечения, а также отсутствие связи между низким уровнем лимфоцитов/нейтрофилов и риском серьезных инфекций [28, 29]. Частота инфекций не увеличивалась, и не было зафиксировано ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии или реактивации гепатита В, связанного с применением лекарственного средства. Частота случаев для злокачественных новообразований при длительном наблюдении до 5 лет составляла 0,32 (в пересчете на 100 пациенто-лет) и не увеличивались с течением времени в общей популяции, получавшей офатумумаб [30].

Пандемия COVID-19 заставила пересмотреть отношение к вакцинации пациентов, страдающих РС. И, конечно, при регистрации любого препарата особое внимание уделяется рекомендациям по возможным срокам применения вакцин. В настоящее время все рекомендованные местным календарем прививки живыми или ослабленными вакцинами необходимо провести не позднее чем за 4 нед, а инактивированными вакцинами — не позднее чем за 2 нед до начала лечения препаратом офатумумаб. Безопасность иммунизации живыми и ослабленными вакцинами на фоне терапии препаратом офатумумаб пока не изучена [31]. По последним данным, ревакцинация от COVID-19 позволяет достичь сероконверсии, измеряемой по выработке уровня нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 на фоне терапии офатумумабом, сравнимого с уровнем, который достигается при первичной вакцинации, т. е. проведенной до старта терапии [32].

Показания к применению офатумумаба

Согласно инструкции по применению лекарственного средства, препарат офатумумаб 20 мг для подкожного применения 1 раз в месяц показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с рецидивирующими формами РС с признаками активности. Если пациенту 65 лет и более, то возможно получать препарат в той же дозе, что и у других взрослых пациентов. Не требуется коррекции дозы и в зависимости от пола, массы тела, а также для пациентов с нарушением функции печени или почек [31]. Необходимо учитывать, что во время лечения препаратом и в течение 6 мес после прекращения его применения следует предохраняться от наступления беременности. При этом в отношении применения препарата в период лактации отмечается: если пациентка лечилась офатумумабом до последних нескольких месяцев беременности, можно начинать грудное вскармливание сразу после родов [31].

Препарат офатумумаб в дозе 20 мг с кратностью введения 1 раз в месяц подкожно в ходе проведенных клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с препаратом из первой линии ПИТРС. Офатумумаб удобен в применении, а именно: не требуется премедикации, и пациент может самостоятельно проводить подкожные инъекции в домашних условиях, соблюдая правила асептики и антисептики. Только первая инъекция проводится при помощи медицинского работника с целью обучения пациента и контроля за правильностью выполнения подкожных инъекций. Профиль переносимости и возможность самостоятельного применения офатумумаба позволяют пациентам соблюдать режим терапии и продолжать ее в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pröbstel AK, Hauser SL. Multiple Sclerosis: B Cells Take Center Stage. *J Neuroophthalmol*. 2018 Jun;38(2):251-8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000642
2. Ruuls SR, Lammerts van Bueren JJ, van de Winkel JG, Parren PW. Novel human antibody therapeutics: the age of the Umabs. *Biotechnol J*. 2008 Oct;3(9-10):1157-71. doi: 10.1002/biot.200800110
3. Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20 – Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics*. 2021 Jul;18(3):1602-22. doi: 10.1007/s13311-021-01048-z. Epub 2021 Apr 20.
4. Klein C, Lammerts A, SchKfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan-Feb;5(1):22-33. doi: 10.4161/mabs.22771. Epub 2012 Dec 4.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. B-cell Depletion and Efficacy Outcomes with Ofatumumab: Subgroup Analysis from the Pooled Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. AAN 2020. Poster Session: P7.1-013
6. Kappos L, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab Versus Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2020.
7. 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 Aug 6;383(6):546-57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
8. Scalfari A, Romualdi C, Nicholas RS, et al. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Jun 12;90(24):e2107-e2118. doi: 10.1212/WNL.0000000000005685. Epub 2018 May 16.
9. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/cer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2.
10. Chen C, Zhang E, Zhu C, et al. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2023 Jan-Feb;63(1):8-22.e23. doi: 10.1016/j.japh.2022.07.009. Epub 2022 Aug 1.
11. Hennessy B, Zierhut ML, Kracker H, et al. Comparative Efficacy of Relapsing Multiple Sclerosis Therapies: Model-Based Meta-Analyses for Confirmed Disability Accumulation and Annualized Relapse Rate. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Aug;64:103908. doi: 10.1016/j.msard.2022.103908. Epub 2022 May 23.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II Trials. Presented at EAN 2020. LB62. Abstracts_LB_210x276_V2.pdf (ean.org). Available from: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/congress-2020/Present/Abstracts/Abstracts_LB_210x276_V2.pdf
13. De Seze J, Bar-Or A, Correale J, et al. Effect of Ofatumumab on Serum Immunoglobulin Levels and Infection Risk in Relapsing Multiple Sclerosis Patients from the Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. Presented at EAN 2020. LB82
14. Smith P et al. Poster P401 presented atECTRIMS 2016.
15. Smith P et al. Oral presentation S24-003 presented at AAN 2017.
16. Theil D et al. Poster P657 presented atECTRIMS 2017.
17. Graham G et al. Poster P0396 presented atACTRIMS-ECTRIMS 2020.
18. Savelieva M et al. Poster EP1624 presented atECTRIMS 2017.
19. Ocrelizumab [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; March 2017.
20. Rituximab [summary of product characteristics]. Germany: Roche; February 2020.
21. Torres JB, Roodseelaar J, Sealey M, et al. Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. *Front Immunol*. 2022 Jul 28;13:814064. doi: 10.3389/fimmu.2022.814064
22. Wu F, Bhansali SG, Law WC, et al. Fluorescence imaging of the lymph node uptake of proteins in mice after subcutaneous injection: molecular weight dependence. *Pharm Res*. 2012 Jul;29(7):1843-53. doi: 10.1007/s11095-012-0708-6
23. Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J*. 2012 Sep;14(3):559-70. doi: 10.1208/s12248-012-9367-0. Epub 2012 May 23.
24. Migotto MA et al. P3.406 presented at AAN 2018.
25. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019 Nov;36(11):2986-96. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6. Epub 2019 Oct 5.
26. Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I, et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*. 2009;41(3):344-90. doi: 10.1080/10837450902891295
27. Bigaud M, Anthony D, Lutzenburg P, et al. Comparative Pharmacology of Ofatumumab versus Ocrelizumab in Humanised-CD20 Transgenic Mice. Presented atECTRIMS 2022. P298. Available from: https://www.medcommshydhsting.com/MSKnowledgecenter/ectrims/2022/Abstracts/P298_Abstract.pdf
28. Hauser S et al. AAN 2022. Oral presentation S14.004.
29. Sacca F et al. EAN 2022. Oral presentation. OPR134.
30. Sacca F et al. Poster presented at EAN 2023; EPO-642.
31. Инструкция по медицинскому применению препарата офатумумаб ЛП-№ (001332)-(PI-RU) от 25.10.2022. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls> (дата обращения 03.11.2022). [Instructions for medical use of drug ofatumumab ЛП-№(001332)-(PI-RU) dated 10/25/2022. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls> (accessed 03.11.2022) (In Russ.)].
32. Ziemssen T, Groth M, Ettle B, Bopp T. Immune Response to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in an Open-Label Multicenter Study in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Ofatumumab. *Vaccines (Basel)*. 2022 Dec 16;10(12):2167. doi: 10.3390/vaccines10122167

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.09.2023/16.11.2023/17.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Novartis. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>