

Alicja Kalinowska

Otrzymano: 05.12.2024
Zaakceptowano: 14.03.2025
Opublikowano: 16.12.2025

Ofatumumab – długoterminowe bezpieczeństwo w stwardnieniu rozsianym

The long-term safety of ofatumumab in multiple sclerosis

Katedra Neurologii, Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska
Adres do korespondencji: Alicja Kalinowska, Katedra Neurologii, Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: alicjaka@yahoo.com

 <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0019>

ORCID iD

Alicja Kalinowska  <https://orcid.org/0000-0002-0618-1637>

Streszczenie

Ofatumumab to podawane podskórnie ludzkie przeciwciało monoklonalne anti-CD20, zarejestrowane w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. Należy do terapii o wysokiej skuteczności, przy czym zachowuje dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji dla pacjenta. W niniejszej pracy przedstawione są aktualne informacje na temat ogólnego profilu bezpieczeństwa ofatumumabu, z uwzględnieniem częstości poważnych infekcji, niepożądanych reakcji związanych z wkłuciem, wpływu na parametry laboratoryjne, takie jak poziomy immunoglobulin M i G, limfocytów i neutrocytów, a także potencjalnego ryzyka nowotworzenia. Aktualnie dostępne dane wskazują, że do najczęstszych działań niepożądanych leku należą infekcje górnych dróg oddechowych (o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), niepożądane reakcje związane z wkłuciem (łagodne–umiarkowane, bardzo rzadkie po kolejnych podaniach leku), infekcje dróg moczowych. Poprzez deplecję limfocytów CD20+ ofatumumab powoduje spadek stężenia immunoglobulin M, który jednak nie koreluje z ryzykiem ciężkich zakażeń. Spadek bezwzględnej liczby limfocytów jest przejściowy, a ryzyko neutropenii – bardzo niskie (<1%). Dotąd nie pojawiły się też żadne niepokojące sygnały dotyczące ewentualnego ryzyka nowotworzenia związanego ze stosowaniem ofatumumabu. Wszystkie dotąd zarejestrowane w stwardnieniu rozsianym terapie wywierają złożony wpływ na funkcje układu immunologicznego, a działania niepożądane mogą wykraczać poza przewidywalne schematy. Dlatego konieczne jest dalsze aktywne monitorowanie pacjentów pod kątem działań niepożądanych immunoterapii, w tym ofatumumabu, zarówno u pacjentów kontynuujących leczenie w otwartej fazie badań klinicznych, jak i w realnej praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, bezpieczeństwo, terapia modyfikująca przebieg choroby, postać rzutowa stwardnienia rozsianego, ofatumumab

Abstract

Ofatumumab is a subcutaneously administered, fully human anti-CD20 monoclonal antibody, approved for the treatment of relapsing multiple sclerosis. It is considered a highly effective therapy, and at the same time has a good safety and tolerability profile. This review presents up-to-date information regarding the general safety profile of ofatumumab, including the incidence of serious infections, injection-related reactions, malignancies, and effects on laboratory parameters, such as immunoglobulins M and G, and lymphocyte and neutrophil counts. Currently available data show that the most common adverse effects of ofatumumab include upper respiratory tract infections (mild to moderate), injection-related reactions (mild to moderate, and very rare beyond the first injection), and urinary tract infections. The depletion of CD20+ lymphocytes causes a decrease in immunoglobulin M levels, which does not correlate with the risk of serious infections. The drop in absolute lymphocyte count is temporary, and neutropaenia risk is very low (<1%). So far, no increased risk of associated malignancies has been identified for ofatumumab. All disease-modifying therapies approved for multiple sclerosis exert complex effects on immune system function; thus, potential adverse events may be unpredictable. Therefore, active monitoring of multiple sclerosis patients subject to immune therapies, including ofatumumab, remains essential. This applies to patients in open-label extension studies, as well as patients in real-world clinical settings.

Keywords: multiple sclerosis, safety, disease-modifying therapy, relapsing multiple sclerosis, ofatumumab

WSTĘP

Ofatumumab to w pełni ludzkie, podawane podskórnie przeciwciało monoklonalne anti-CD20, które uzyskało rejestrację jako terapia modyfikująca przebieg (*disease modifying therapy*, DMT) postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (*relapsing multiple sclerosis*, RMS). Lek zarejestrowano w wyniku dwóch badań farmakoklinicznych III fazy, ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II, w których wykazano wyższość ofatumumabu nad aktywnym komparatorem w postaci doustnego teryflunomidu w zakresie: obniżania rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej 3-miesięcznej i 6-miesięcznej progresji niesprawności oraz hamowania aktywności radiologicznej stwardnienia rozsianego (łąc. *sclerosis multiplex*, SM) w badaniach tomografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) (Hauser *et al.*, 2020). Mimo że ofatumumab należy do terapii o wysokiej skuteczności w modyfikacji przebiegu SM (*highly effective therapies*, HET) (Samjoo *et al.*, 2020), na podstawie dotychczasowych obserwacji jego profil bezpieczeństwa i tolerancji wydaje się bardzo korzystny dla pacjentów (Hauser *et al.*, 2020).

Bilans korzyści (skuteczność) i ryzyka (bezpieczeństwo) jest szczególnie istotny w chorobach przewlekłych, gdzie ryzyko powikłań może wzrastać wraz z czasem trwania leczenia, starzeniem się pacjenta i pojawianiem się chorób współistniejących. Należy pamiętać, że SM to choroba, która może wpływać na jakość życia zdecydowanie bardziej niż na samo przeżycie – przyjmuje się, że do punkcji 3,5 w skali EDSS choroba nie skraca życia pacjentów (Walz *et al.*, 2022). Kwestia bezpieczeństwa terapii nabiera tu zatem innego wymiaru niż chociażby w chorobach onkologicznych, gdzie ratowanie życia może być wartością nadrzędną względem bezpieczeństwa.

Ofatumumab jest obecny na rynku SM w Europie od marca 2021 roku (Novartis Pharma GmbH, 2021), zaś rejestrację Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) uzyskał w sierpniu 2020 roku (Novartis Pharmaceutical Corporation, 2020). Dane dotyczące bezpieczeństwa ofatumumabu dostępne są w okresie obserwacji do sześciu lat w ramach badania *open-label* ALITHIOS (Wiendl *et al.*, 2024a).

W niniejszej pracy przedstawione zostaną aktualne informacje na temat ogólnego profilu bezpieczeństwa ofatumumabu,

częstości poważnych infekcji, nowotworzenia, a także parametrów laboratoryjnych, takich jak poziomy immunoglobulin (IgM i IgG), limfocytów i neutrocytów (patrz: podsumowanie w tab. 1). Pominięto w niniejszym tekście zagadnienie bezpieczeństwa ofatumumabu w kontekście ciąży i karmienia, które wymaga odrębnego omówienia.

OGÓLNY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU, W TYM CZĘSTOŚĆ INFЕКCJI

Do najczęstszych działań niepożądanych ofatumumabu zgłaszanych w badaniach ASCLEPIOS oraz w okresie postmarketingowym należały: infekcje górnych dróg oddechowych (39,4%), reakcje ogólnoustrojowe (20,6%) i miejscowe (10,9%) związane z iniekcją, a także infekcje dróg moczowych (11,9%) (Novartis Pharma GmbH, 2021). Należy podkreślić, że w badaniach ASCLEPIOS częstość infekcji, w tym poważnych, nie różniła się między pacjentami leczonymi ofatumumabem a teryflunomidem (odpowiednio 51,6% vs 52,7% oraz 2,5% vs 1,8%), a większość zakażeń miała stopień łagodny do umiarkowanego.

Spośród 1969 pacjentów eksponowanych na ofatumumab w badaniach ASCLEPIOS I/II, APLIOS, APOLITOS lub ALITHIOS (skumulowana ekspozycja pacjentolat 8042,7) u 115 chorych (5,84%) wystąpiło łącznie 130 poważnych zakażeń w ciągu 6 lat (w tym 12 pacjentów miało więcej niż 1 infekcję) (Wiendl *et al.*, 2024b). Z uwagi na okres pandemii COVID-19, który w dużej mierze przypadł na czas zbierania danych, najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem była infekcja COVID-19/zapalenie płuc wywołane wirusem SARS-CoV-2 (2,49%; 49/1969). Kolejno według częstości ciężkich zakażeń występowały: zakażenia dróg moczowych (0,91%; 18/1969), zakażenia dolnych dróg oddechowych (0,81%; 16/1969), a także zapalenie wyrostka robaczkowego (0,76%; 15/1969). Roczny wskaźnik ciężkich zakażeń (z wyjątkiem COVID-19) pozostawał niski i stabilny przez 6 lat leczenia ofatumumabem. W latach 2020–2023 roczny wskaźnik poważnych przypadków COVID-19 utrzymywał się na niskim poziomie, a najwyższy wskaźnik odnotowano w 2021 roku. Liczba ta stopniowo malała i do roku 2023 osiągnęła 0 (stan na dzień odcięcia danych, czyli 25 września 2023 roku) (Wiendl *et al.*, 2024b).

Najczęstsze działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje górnych dróg oddechowych • Reakcje ogólnoustrojowe związane z wkłuciem (gorączka, bóle głowy, mięśni, dreszcze, zmęczenie) – w większości łagodne i umiarkowane, coraz rzadsze przy kolejnych wkłuciach • Reakcje miejscowe związane z wkłuciem (rumień, bolesność, świąd, obrzęk) • Infekcje dróg moczowych
Infekcje oportunistyczne	Nie stwierdzono
Premedykacja	Nie jest wymagana
Ryzyko neutropenii	0,3%, zwykle ≤2. stopnia
Hipogammaglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> • U większości pacjentów poziomy IgG (97,2% pacjentów) i IgM (65,9%) utrzymywały się powyżej dolnej granicy normy • Spadek średniego poziomu IgM i IgG nie korelował ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji
Ryzyko nowotworzenia	Współczynnik zapadalności na nowotwory złośliwe skorygowany na ekspozycję w okresie 4-letniej obserwacji 0,33 (brak istotnego wzrostu)

114 Tab. 1. Podstawowe cechy profilu bezpieczeństwa ofatumumabu w leczeniu SM

Ciężkie zakażenia spowodowały przerwanie leczenia ofatumumabem u 8 pacjentów (5 zgonów w przebiegu COVID-19, 1 zgon z powodu zapalenia płuc i wstrząsu septycznego, 1 wyleczona infekcja górnych dróg oddechowych, 1 wyleczony przypadek ropnia guzowo-jajnikowego) (Wiendl *et al.*, 2024b).

W kontekście zakażeń oportunistycznych należy odnotować, że u pacjentów z SM leczonych ofatumumabem nie stwierdzono dotąd żadnego przypadku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). W okresie do 6 lat terapii ofatumumabem zgłoszono tylko 1 przypadek poważnego zakażenia oportunistycznego, które wywołał *Pneumocystis jirovecii*, niemniej w zewnętrznym orzeczeniu stwierdzono, że przebieg kliniczny nie sugerował zapalenia płuc wywołanego przez ten patogen, pacjent nie przerwał leczenia, a objawy ustąpiły całkowicie (Wiendl *et al.*, 2024b).

Reakcje związane z iniekcją

Reakcje ogólnoustrojowe związane z podskórną iniekcją ofatumumabu (gorączka, bóle głowy, mięśni, dreszcze, zmęczenie), w większości łagodne i umiarkowane (99,8%), występowały przede wszystkim przy pierwszym podaniu leku (14,4%), przy drugim dotyczyły już tylko 4,4% pacjentów, a przy kolejnym – <3% pacjentów (Novartis Pharma GmbH, 2021). Objawy miejscowe związane z wkłuciem obejmowały: rumień, bolesność, świąd i obrzęk (Hauser *et al.*, 2020). W badaniu II fazy MIRROR ofatumumabu stwierdzono jedynie 3 ciężkie reakcje związane z iniekcją na 121 osób leczonych, w tym 1 przypadek zespołu cytokinowego, który rozwinął się w przebiegu godzin po pierwszej iniekcji (Bar-Or *et al.*, 2018). Podskórna droga podania leku wyróżnia ofatumumab na tle innych terapii anti-CD20, które podawane są dożylnie (okrelizumab, ublituksymab oraz stosowany w SM *off-label* rytuksymab) i wymagają premedykacji. Analiza danych z bazy EudraVigilance (EV) zebranych w latach 2021–2023 wykazała, że w przypadku ofatumumabu większość ogólnoustrojowych objawów związanych z wkłuciem była zgłaszana jako gorączka, a nie jako reakcja związana z infuzją (*injection related reaction*), co ma świadczyć o mniejszym nasileniu i lepszej możliwości kontroli działań niepożądanych niż w przypadku podania dożylnego przeciwciała anti-CD20 (Scavone *et al.*, 2024).

Należy podkreślić, że tolerancja podskórnych iniekcji ofatumumabu jest bardzo dobra – w przeanalizowanej grupie 1969 pacjentów (ekspozycja 5197,9 pacjentolat) tylko 0,3% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu ogólnoustrojowych reakcji związanych z iniekcją (Kramer *et al.*, 2023).

Średnie poziomy IgM i IgG

W badaniach ASCLEPIOS średni poziom IgM spadł odpowiednio o 30,9% i o 38,8% w okresie 48 i 96 tygodni, co jednak nie korelowało ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji. U 14,3% pacjentów poziom IgM spadł poniżej

0,34 g/l. Z kolei poziom IgG ulegał przejściowemu obniżeniu o 4,4% po 48 tygodniach leczenia, ale wzrastał o 2,2% po 96 tygodniach (Novartis Pharma GmbH, 2021).

W badaniu ALITHIOS (pacjenci z badań fazy II APLIOS, APOLITOS oraz fazy III ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) u większości pacjentów poziomy IgG (97,2% pacjentów) i IgM (65,9%) utrzymywały się powyżej dolnej granicy normy (Wiendl *et al.*, 2024a). Co ważne, w dalszym ciągu nie zaobserwowano korelacji klinicznej między spadkiem IgM i/lub IgG poniżej dolnej granicy normy a ryzykiem ciężkich zakażeń.

Limfopenia i neutropenia

W badaniu ALITHIOS obserwowano przejściowy spadek średniej liczby limfocytów w okresie 4 tygodni od podania leku, po czym następował powrót do poziomu bliskiego wyjściowemu.

Należy jednak podkreślić, że z uwagi na fakt, iż lek powoduje w istocie całkowitą deplecję limfocytów CD20+ (nie tylko limfocytów B, ale także limfocytów T CD3+CD20+), zmieniają się proporcje pozostałych limfocytów (Konen *et al.*, 2024).

Z kolei liczba neutrocytów pozostawała stabilna i powyżej poziomu wyjściowego w okresie obserwacji do 312 tygodni – w przypadku zmiany z teryflunomidu po przejściu do fazy *open-label* dochodziło do szybkiego wzrostu liczby neutrocytów u pacjentów, którzy zmienili terapię na ofatumumab (Wiendl *et al.*, 2024a). Neutropenia, która jest istotnym czynnikiem ryzyka poważnych infekcji, może wystąpić w przebiegu leczenia przeciwciałami anti-CD20 w chorobach neuroimmunologicznych, choć jej patomechanizm nie jest dokładnie poznany, gdyż neutrofile nie wykazują ekspresji antygenu CD20. Ryzyko neutropenii na podskórnym ofatumumabie stosowanym w dawce 20 mg raz w miesiącu (0,3%, zwykle ≤ 2 . stopnia) wydaje się niższe niż dla terapii infuzyjnych (4,4–4,6% ≥ 2 . stopnia dla okrelizumabu w dawce 600 mg *i.v.* raz na 6 miesięcy; 3,3% ≥ 2 . stopnia dla ublituksymabu w dawce 450 mg *i.v.* raz na 6 miesięcy) (Baker *et al.*, 2024; Hauser *et al.*, 2022, 2021; Steinman *et al.*, 2022). Opisano też przypadek 43-letniego pacjenta, który rozwinął objawową neutropenię o późnym początku (bezwzględna liczba neutrocytów <1,5 komórek/nl w okresie między 4. a 6. tygodniem od ostatniego podania leku) na okrelizumabie (Protopapa *et al.*, 2024). Z tego powodu wobec wyczerpanych innych możliwości terapeutycznych (pacjent przyjmował wcześniej interferon-beta, natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu), zdecydowano się na zmianę leku w obrębie klasy i podano ofatumumab. Niestety, po niecałych 4 miesiącach od pierwszej dawki ofatumumabu, a 41 dni po przyjęciu ostatniej u pacjenta ponownie wystąpiła neutropenia. Autorzy doniesienia sugerują, aby po włączeniu przeciwciała anti-CD20 rutynowo wykonywać *screening* w kierunku ewentualnej neutropenii, zlecając badanie morfologii z rozmazem 4–6 tygodni po rozpoczęciu leczenia (Protopapa *et al.*, 2024).

Nowotwory

W zakresie danych na temat nowotworów u pacjentów eksponowanych na ofatumumab nie ma dotąd niebezpiecznych sygnałów. W 2023 roku opublikowano dane nt. współczynnika zapadalności na nowotwory złośliwe skorygowanego na ekspozycję w okresie 4-letniej obserwacji pacjentów leczonych ofatumumabem, który wynosił 0,33, czyli podobnie jak w badaniach ASCLEPIOS (0,32) (Hauser *et al.*, 2023). Ostatnia aktualizacja danych z roku 2024 wykazała, że łącznie (badania rejestracyjne oraz badania typu *extension*) stwierdzono nowotwory u 27 pacjentów (1,32%) po medianie 843,5 dnia od pierwszej dawki ofatumumabu (Wiendl *et al.*, 2024a). Potwierdzone nowotwory to: rak sutka ($n = 11$), rak szyjki macicy ($n = 1$), rak przełyku ($n = 2$), przerzuty ($n = 2$), nowotwór jelita grubego ($n = 1$), rak jajnika ($n = 1$), rak nerki ($n = 2$), czerniak ($n = 1$), inny rak skóry ($n = 5$), chłoniak typu *non-Hodgkin* ($n = 1$), inne ($n = 2$) (Wiendl *et al.*, 2024a).

PODSUMOWANIE

Profil bezpieczeństwa ofatumumabu stosowanego podskórnie w SM wydaje się niezwykle korzystny, szczególnie w kontekście wysokiej skuteczności tej terapii. Zbliża się on do optymalnego sektora na wykresie skuteczność–bezpieczeństwo, gdzie wysoka skuteczność skojarzona jest z dużym bezpieczeństwem terapii. Konieczne jest aktywne monitorowanie pacjentów pod kątem działań niepożądanych i – w razie ich wystąpienia – oficjalne zgłaszanie działań niepożądanych.

Konflikt interesów

Alicja Kalinowska otrzymała wynagrodzenia za wykłady i/lub konsultacje, i/lub udział w spotkaniach doradczych, a także finansowanie udziału w zagranicznych konferencjach naukowych od firm: Bayer, Biogen, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Janssen-Cilag, Novartis, Merck, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme i Teva. W okresie ostatnich 5 lat nie otrzymała żadnego grantu naukowego od firm farmaceutycznych.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu: AK.

Piśmiennictwo

- Baker D, Kang AS, Giovannoni G *et al.*: Neutropenia following immune-depletion, notably CD20 targeting, therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 82: 105400.
- Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ *et al.*: Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology* 2018; 90: e1805–e1814.
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA *et al.*: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–557.
- Hauser SL, Cross AH, Winthrop K *et al.*: Long-term safety of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis (S14.004). *Neurology* 2022; 98: 2481.
- Hauser SL, Kappos L, Montalban X *et al.*: Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 97: e1546–e1559.
- 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: 1452–1464.
- Konen FF, Ginge S, Hümmert MW *et al.*: Rapid depletion of CD20+ B and T cells following ofatumumab therapy onset. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 91: 105886.
- Kramer J, Linker R, Paling D *et al.*: Tolerability of subcutaneous ofatumumab with long-term exposure in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2023; 9: 20552173231203816.
- Novartis Pharma GmbH: Kesimpta: EPAR – Product information. First published: 16/04/2021. Last updated: 07/02/2025 [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kesimpta>.
- Novartis Pharmaceutical Corporation: Kesimpta Prescribing Information. First published: 08/2020. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf.
- Protopapa M, Schraad M, Pape K *et al.*: Recurrent late-onset neutropenia following treatment with different B cell-depleting strategies in multiple sclerosis. *Med* 2025; 6: 100529.
- 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: 1255–1274.
- Scavone C, Anatriello A, Baccari I *et al.*: Comparison of injective related reactions following ofatumumab and ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: data from the European spontaneous reporting system. *Front Neurol* 2024; 15: 1383910.
- Steinman L, Fox E, Hartung HP *et al.*: Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 704–714.
- Walz L, Brooks JC, Shavelle RM *et al.*: Life expectancy in multiple sclerosis by EDSS score. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 68: 104219.
- Wiendl H, Hauser S, Nicholas J *et al.*: Longer-term safety and efficacy of ofatumumab in people with relapsing multiple sclerosis for up to 6 years (P9-6.010). *Neurology* 2024a; 102 (17_supplement_1): P392/4096.
- Wiendl H, Meuth S, Pardo G *et al.*: Long-term ofatumumab treatment over 6 years did not increase the risk of serious infections (P392/4096). ECTRIMS 2024 Late Breaking Poster. *Mult Scler J* 2024b; 30 (3_suppl).