



# Relapsing-remitting Multipl Skleroz Hastalarında Subkütan Ofatumumab

## *Subcutaneous Ofatumumab in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*

Halil Önder

Yozgat Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

**Anahtar Kelimeler:** Subkütan ofatumumab, relapsing-remitting multipl skleroz, tedavi, B-hücre

**Keywords:** Subcutaneous ofatumumab, relapsing-remitting multiple sclerosis, treatment, B-cell

### Relapsing-remitting Multipl Skleroz Hastalarında Subkütan Ofatumumab

Multipl sklerozun relapsing formlarında (RMS) hastalık aktivitesini sınırlamada, B-hücrelerini selektif olarak anti-CD20 monoklonal antikorları ile hedeflemenin oldukça etkin olduğu; ilk olarak kimerik rituksimab, hemen sonrasında ise insan okrelizumab klinik çalışmaları ile gösterilmiştir (1,2). Ofatumumab CD20'nin küçük farklı bir epitopuna bağlanarak kompleman bağımlı ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite ile etkinlik göstermekte olup, günümüzde kronik lenfositik lösemi tedavisinde intravenöz kullanımda onaylanmış bir ilaçtır (3). RMS hastalarında yapılan küçük bir faz 2 çalışmasında, intravenöz ofatumumabın B-hücre azaltıcı dozlarda (100, 300 ve 700 mg) hastaların yeni manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon aktivitesinde etkili bir azalma sağladığı (%99) gösterilmiştir (4). Subkütan ofatumumab anti-CD20 tedavisinin geliştirilmesinin, tedavi uygulanımını kolaylaştırabileceğine dikkat çekilmektedir. Subkütan ofatumumab tedavisinin romatoid artrit hastalarından oluşan küçük bir grupta iyi tolere edildiği bilinmektedir (5).

Yakın zamanda Bar-Or ve ark. (6) tarafından subkütan ofatumumab tedavisinin RMS hastalarında yeni beyin lezyonlarını azaltmadaki olası etkinliği ve doz bağımlı olarak B-hücre azalmasını incelemeyi amaçlayan bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya 18-55 yaş arası, Genişletilmiş Durum Özürlülük Skalası 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) skoru 0-5,5 arası olan aktif RMS hastaları dahil edilmiştir. Randomize, çift-körlü, plasebo-kontrollü olarak yürütülen, çok-merkezli bu çalışmada 4

faz temel alınmıştır: Tarama, 24-haftalık tedavi, 24-haftalık takip ve bireyselleştirilmiş takipler. Çalışma için uygun hastalar plasebo veya ofatumumab gruplarına (3-, 30-, 60 mg/12 hafta veya 60 mg/4 hafta) randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, 12. hafta takiplerindeki kümülatif yeni gadolinyum tutan beyin lezyon yükü olarak belirlenmiştir. Diğer MRG sonlanım noktaları ise 24. haftadaki gadolinyum tutan yeni lezyon sayısı, yeni ve devam eden gadolinyum tutan lezyonlar, yeni veya büyüyen T2 hiperintens lezyonlar ve T1 hipointens lezyonlar (12. ve 24. haftalarda) olarak belirlenmiştir. Klinik sonlanım noktaları ise EDSS, Multipl Skleroz Fonksiyonel Bileşim 'Multiple Sclerosis Functional Composite' (MSFC) ve Modifiye Yorgunluk Etki Skalası 'Modified Fatigue Impact Scale' (MFIS) ölçümleri ile değerlendirilmiştir. B-hücre azalma ve artması periferel kandaki CD19 B lenfosit sayısı ile değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, toplamda 232 hasta randomize edilmiş, 214 hasta 24. haftaya kadar tedaviye devam edilebilmiştir. Primer sonlanım noktası analiz edildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, 0.-12. hafta arası kümülatif, yeni gadolinyum tutan lezyon yükünde, tüm ofatumumab grubunda ortalama %65'lik azalma saptanmıştır. Post-hoc analizlerde, 30 mg ve üstü dozlarda bunun %90'dan fazla oranlara çıktığı belirlenmiştir. MRG bazlı ikincil sonlanım noktalarının da primer analiz sonuçlarını desteklediği görülmüştür. Klinik sonlanım noktalarına bakıldığında, toplamda 26 hastada takipte relapsların görüldüğü, relapsların plasebo grubunda daha fazla olmakla beraber, ilaç ve plasebo grubunda relaps sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir. MSFC ve MFIS skorlarında da gruplararası

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Halil Önder, Yozgat Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

Tel.: +90 537 683 68 64 E-posta: halilnder@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1823-2278

**Geliş Tarihi/Received:** 13.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

anlamli bir farkin olmadigi, hastalarin cogunda da (%79) EDSS skorlarinin da 12. ve 24. haftalarda degismemis olarak kaldigi ve gruplar arasin da anlamli bir farkin olmadigi belirlenmistir.

Diğer taraftan, B-hücre deplezyonunun doz bagimli oldugu; 60 mg/4-hafta ve 30- ve 60 mg/12-hafta dozlarinda 3 mg/12-hafta dozuna göre daha fazla oldugu görülmüştür. B-hücre re-populasyonunun (replezyon) oran olarak degismemekle beraber, daha yüksek doz gruplarinda daha uzun zamana yayildiği görülmüştür. Toplamda yan etki, ilk 12 haftalik sürede, plasebo grubunda %64 iken, hasta grubunda %74 olarak belirlenmiştir. Yan etkilerin genellikle hafif-orta şiddette olduğu, ölüm olmadığı belirlenmiştir. Yan etki oraninin 60 mg/4-hafta ofatumumab grubunda en yüksek olduğu görülmüştür (%81). Enjeksiyon ilişkili yan etkilerin cogunlugunun hafif-orta şiddette olduğu, aynı gün veya ertesi gün iyileştiği ve temel olarak ilk ofatumumab dozu ile ilişkili olduğu (%29-%50) belirlenmiştir. Hastaların ≤2'lik kısmında ilaç yan etkisi nedeni ile tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır (2'si enjeksiyon ilişkili reaksiyonlar ve 2'si azalmış immünoglobulin G).

Tartismada, bu çalışmada, subkütan ofatumumab ile B-hücrelerini tam olarak deplese etmeyen doz rejimleriyle, belirgin tedavi yanitlarının (radyolojik) alındığı vurgulanmaktadır. Diğer taraftan, anti-CD20 tedavisine ilişkin yapılan önceki çalışmalarda, dolaşan B-hücrelerde tam veya tama yakın bir azalmanın sağlandığı, fakat bunun yüksek bir etkinlik sağlanması için gerekliliğinin açık olmadığına vurgu yapılmaktadır. Çalışmada, deplezyon sonrası B-hücre replezyonlarına da bakılmış ve daha önce yayımlanan anti-CD20 tedavilerine oranla daha çabuk olduğu gözlemlenmiştir. Yazarlar ileriki çalışmalar için replezyon kinetiğinin özellikle tama yakın deplezyon sağlanan hastalarda potansiyel bir belirteç olabileceği fikrini öne sürmüşlerdir. Ayrıca subkütan ofatumumabın tolerabilitesinin iyi olduğu gösterilmiş,

en sık görülen yan etkinin enjeksiyon ilişkili reaksiyon olduğu ve bunun takip eden bir gün içinde iyileştiği belirtilmiştir. Subkütan enjeksiyonun uygulama açısından da intravenöz yola göre çok daha pratik olduğu göz önünde bulundurulursa, RMS hastalarında yakın zamanda önemli bir alternatif olabileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışma, RMS hastalarında subkütan ofatumumabın etkinliğini gösteren ilk sınıf 1 çalışma olması nedeni ile oldukça önem taşımaktadır.

#### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

**Finansal Destek:** Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008;63:395-400.
2. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779-1787.
3. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol* 2006;177:362-371.
4. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82:573-581.
5. Kurrasch R, Brown JC, Chu M, et al. Subcutaneously administered ofatumumab in rheumatoid arthritis: a phase I/II study of safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Rheumatol* 2013;40:1089-1096.
6. 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.