

文章编号:1003-2754(2025)01-0034-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0007

奥法妥木单抗在复发型多发性硬化患者中有效性和安全性的研究进展

赵悦综述, 李磊审校

摘要: 奥法妥木单抗是一种全人源化CD20单克隆抗体,被批准用于多发性硬化(MS)缓解期的疾病修饰治疗。其Fab段选择性结合并抑制CD20,诱导B细胞裂解,从而控制疾病进展。本文综述了奥法妥木单抗在复发型多发性硬化(RMS)患者中有效性和安全性的研究进展。

关键词: 多发性硬化; 抗CD20单克隆抗体; 奥法妥木单抗; 有效性及安全性

中图分类号: R741.05; R744.5+1

文献标识码: A

Research advances in the efficacy and safety of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis ZHAO Yue, LI Lei. (Stroke Centre, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Ofatumumab is a fully humanized anti-CD20 monoclonal antibody approved for the disease-modifying treatment of multiple sclerosis in the remission stage. Its Fab segment selectively binds to and inhibits CD20 and induces B-cell lysis, thereby controlling disease progression. This article reviews the research advances in the efficacy and safety of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis.

Key words: Multiple sclerosis; Anti-CD20 monoclonal antibody; Ofatumumab; Clinical efficacy and safety

奥法妥木单抗是一种完全人源化的抗CD20单克隆抗体,获批用于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)缓解期的疾病修饰治疗^[1]。其获批基础为针对复发型多发性硬化(relapsing multiple sclerosis, RMS)患者的两项相同的III期临床试验Asclepios I和II及后续的3b阶段的开放式长期安全性研究ALITHIOS^[2]。Asclepios I和II的试验结果表明相较于特立氟胺,奥法妥木单抗能够明显降低年复发率(annualized relapse rate, ARR)、抑制钆增强(Gd⁺)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的病变活动性、延缓残疾进展^[3]。ALITHIOS研究显示^[4],早期起始高效奥法妥木单抗治疗,相比传统进阶治疗带来更大获益。同时再次证明了奥法妥木单抗的安全性,在使用奥法妥木单抗的RMS患者中,不良事件(adverse events, AEs)和严重不良事件(serious adverse events, SAEs)如恶性肿瘤、严重感染的暴露校正发生率(exposure-adjusted incidence rates, EAIRs)没有随着时间推移而增长,总体耐受性良好,没有发现新的安全风险^[5],多数患者可以实现无疾病活动证据-3(no evidence of disease activity-3, NEDA-3)^[6]。奥法妥木单抗能长期维持血清IgG抗体稳定,整体感染发生率低^[7]。本文通过文献回顾,对国内上市的奥法妥木单抗从作用机制、有效性及安全性等方

面进行现状综述和未来展望。

1 B细胞与MS

过去10年的研究表明,B细胞在MS的发病机制中起着关键作用。Machado-Santos等^[8]和Frischer等^[9]对大量具有不同疾病类型和病变阶段的多发性硬化症病例中的T细胞和B细胞浸润进行了深入的表型表征,研究发现RMS、继发进展型多发性硬化(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)和原发进展型多发性硬化(primary progressive multiple sclerosis, SPMS)都存在脑部炎症,且T细胞和B细胞的浸润与活动性病变存在相关性,其中CD20⁺B细胞主要定位在炎症病灶的大静脉血管周围间隙。进一步研究表明,在进展型多发性硬化患者的血管周围间隙和脑膜中浆细胞渗出更多^[8,9]。另一项研究在37例SPMS患者中的20例脑膜中发现了类似淋巴滤泡结构的B细胞聚集体^[10],这些结构与软膜下脱髓鞘、神经元丢失和皮质萎缩相关。这表明B细胞的成熟和免疫反应可在中枢神经系统内局部发生,这与先前的研究结果一致。Lanz等^[11]、von Budingen

收稿日期:2024-07-25;修订日期:2024-12-15

作者单位:(哈尔滨医科大学附属第二医院卒中中心,黑龙江 哈尔滨 150086)

通信作者:李磊, E-mail: lileisjnk@163.com

等^[12]通过进一步对 MS 患者配对的脑脊液和外周血样本中的免疫球蛋白 G(IgG)重链可变区基因进行深度测序,发现了一小部分克隆性相关的 B 细胞,这表明 B 细胞的激活也可能同时在外周和中枢神经系统内发生^[13]。通过以上研究结果表明 B 细胞参与多发性硬化病程,因此可选择 B 细胞表达的分子 CD20 作为单抗(MAbs)的特异性靶点。

CD20 是一种跨膜离子通道蛋白,主要表达在前 B 细胞、未成熟 B 细胞、成熟 B 细胞以及记忆 B 细胞表面^[14],在干细胞、祖 B 细胞、晚期浆母细胞以及浆细胞上不表达^[14]。因此,抗 CD20 治疗主要针对 MS 中 B 细胞的非抗体产生功能,通过抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)、补体依赖性细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity, CDC)以及抗体依赖性细胞吞噬(antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP)作用诱导 B 细胞消耗。

2 奥法妥木单抗的葯理机制

奥法妥木单抗的 Fab 部分可选择性地结合并抑制 CD20,其与 CD20 结合的区域不同于其他抗 CD20 抗体结合的区域。奥法妥木单抗与 CD20 的小(氨基酸残基 74~80)和大(氨基酸残基 145~161)细胞外环不连续序列结合,这导致脱落速率更慢,结合亲和力更高^[15],从而有效地裂解 B 细胞并抑制炎症活性。这些特性使得奥法妥木单抗可以通过 CDC 使 CD20⁺B 细胞裂解和 ADCC 介导的细胞毒作用导致 B 细胞(和 T 细胞)耗尽^[16]。研究表明奥法妥木单抗能够比 ADCC 引起更大的 CDC^[3,17,18]。奥法妥木单抗的有效性和安全性已经在 RMS 患者的 MIRROR (68 例)Ⅱ期^[19]和Ⅲ期 Asclepios I/Ⅱ期试验中进行了研究^[3]。在镜像试验中,B 细胞以剂量依赖的方式发生耗竭^[19]。在皮下注射(SC)奥法妥木单抗的第 12 周,B 细胞计数减少到基线水平的 2%~25%之间。在两项双盲、双模拟、Ⅲ期试验中,随机分配 RMS 患者接受奥法妥木单抗或特立氟胺治疗,结果显示奥法妥木单抗可以快速、安全地消除 B 细胞,并改善耐受性,且不需要预先用药^[5]。在一项为期 12 周的开放标记生物等效性Ⅱ期研究中(APLIOS;*n*=284),使用奥法妥木单抗 SC 20 mg(第 1 天、7 天和 14 天负荷剂量,然后每月维持剂量治疗后,B 细胞计数显著减少^[20]。在Ⅲ期试验(Asclepios I 和Ⅱ)中^[3],使用奥法妥木单抗患者的 B 细胞计数和血清神经细丝轻链(neurofilament light chain, NFL)水平显著降低。

3 奥法妥木单抗的有效性

在 Asclepios I 中,奥法妥木单抗和特立氟胺组的调整后的 ARR 分别为 0.11 和 0.22,平均每次 T₁加权的钆增强病灶数分别为 0.01 和 0.45(减少 97%),T₂新增或扩大病灶数分别为 0.72 和 4.00(减少 82%);Asclepios II 中 ARR 为 0.10 和 0.25,平均每次 T₁加权的钆增强病灶数分别为 0.03 和 0.51(减少 94%),T₂新增或扩大病灶数分别为 0.64 和 4.15(减少 85%);2 个试验中 3 个月确认残疾进展(confirmed disability progression, CDP)的患者在奥法妥木单抗和特立氟胺组的比例分别为 10.9% 和 15.0%,6 个月 CDP 比例为 8.1% 和 12.0%,6 个月确认残疾改善比例为 11.0% 和 8.1%。这表明相较于特立氟胺,奥法妥木单抗能够明显降低 ARR、抑制 MRI 的病变活动性、延缓残疾进展。虽然两个试验都有显示奥法妥木单抗能够降低 NFL 水平,但脑体积年损失率没有明显差异^[3]。

ALITHIOS 试验进一步表明奥法妥木单抗在降低 RMS 成人患者的复发率方面比特立氟胺更有效^[4]。在该试验中 Asclepios I/II 中确定的奥法妥木单抗的低复发率在延长期内进一步降低,几乎完全抑制了 MRI 病变和确认的残疾累积(confirmed disability accumulation, CDW)的低风险。在持续使用奥法妥木单抗组的患者中, MRI 的病变活动性几乎完全被抑制持续了 4 年。对于转换组,调整后的平均每次扫描 Gd⁺T₁病变数从核心期的 0.55(95%CI 0.47~0.65)减少到延长期的 0.01(95%CI 0.01~0.02);减少了 97.4%。连续组的 Gd⁺T₁累计病灶数比新转换组减少了 95%。连续组在延长期内保持 NEDA-3 的几率是转换组的 3 倍。在核心期 1 年后,在持续使用奥法妥木单抗的患者中,保持 NEDA-3 状态的患者占很高比例(84.2%);这一有益效果在整个延长期内持续存在,支持了奥法妥木单抗的持续疗效。相比之下,转换组的患者中,只有 36.9% 的患者在 1 年后保留了 NEDA-3 状态。转换组的患者在治疗的第 1 年没有维持 NEDA-3 的风险更高,这主要是由于 MRI 疾病的活动。疗效较低的特立氟胺的遗留问题似乎对奥法妥木单抗开放标签治疗的第一年内维持 NEDA-3 的可能性产生了负面影响,但随着治疗时间的延长,维持 NEDA-3 的几率增加到 90%,并保持高达 4 年。36 个月和 48 个月的 3 个月 CDW 和 6 个月 CDW 的发生率以及事件的累积数量表明,在最初随机服用特立氟胺的患者中,转换为奥

法妥木单抗治疗会有更好的残疾恢复结果^[4]。这些发现与最近关于早期启动高效DMT对MS残疾结局的长期好处的研究是一致的^[17,18]。在核心期,奥法妥木单抗组的SNFL浓度(8.03 pg/ml)低于特立氟胺组(10.25 pg/ml),在持续应用奥法妥木单抗治疗的延长期内,连续组的SNFL浓度始终保持在较低水平(8.50 pg/ml),从特立氟胺转换为奥法妥木单抗可降低SNFL水平,转换后6个月,转换组中SNFL浓度有所降低,但仍高于连续组,但在24个月时连续组SNFL浓度(8.23 pg/ml)和转换组SNFL浓度(8.50 pg/ml)均较低。ALITHIOS试验与Asclepios I/II试验共同表明奥法妥木单抗的持续疗效可长达4年^[3,12]。同时该试验的结果显示与延迟开始或从低效治疗切换相比,早期开始治疗RMS可改善长期结果^[3,4]。该试验结果也说明了从低效治疗转向奥法妥木单抗的价值。在新切换的奥法妥木单抗组,ARR显著降低,Gd⁺T1病变活动几乎完全被抑制,neT2病变显著减少,神经轴突损伤(SNFL)持续减少,维持NEDA-3状态的可能性增加。

4 奥法妥木单抗的安全性

4.1 不良反应事件 在ALITHIOS、Asclepios I/II中接受奥法妥木单抗的全部患者中,有86.23%的患者出现≥1的AEs,AEs和SAEs(如恶性肿瘤、严重感染等)的EAIRs没有随着时间推移而增长,总体耐受性良好,没有发现新的安全风险,多数患者可以实现NEDA-3^[4,5]。常见不良反应有上呼吸道感染、注射相关反应和注射部位反应^[6]。导致停药的不良反应发生率低,在ALITHIOS、Asclepios I/II中接受奥法妥木单抗的全部患者中为6.5%,在Asclepios I/II核心期导致停药的不良反应发生率为5.70%。在接受奥法妥木单抗治疗的全部患者(1969例)中有242例(12.3%)发生SAE,而在核心期,奥法妥木单抗组(946例)中有86例(9.1%)出现SAE。最常见的AE是新冠肺炎感染($n=1/1\ 969$; 0.05%)和阑尾炎($n=14/1\ 969$; 0.7%)。最严重的感染($n=73/1\ 969$; 3.7%)在没有中断的情况下痊愈,只有少数严重感染($n=6/1\ 969$; 0.3%)为IV级。在1969例患者中,487例(24.7%)和233例(11.8%)分别经历了全身和局部的注射相关反应(injection site-related reactions, IRR)。大多数全身和局部IRR为I/II级,没有危及生命的IRR报告。在两项试验的合并ITT人群中,连续组的感染率为51.6%,转换组的感染率为52.7%,比值比0.96(95%CI 0.80~1.15)^[3]。奥法

妥木单抗和特立氟胺接受者的严重感染率(包括进行性多灶性白质脑病、乙型肝炎病毒再激活或阑尾炎等机会性感染)分别为2.5%和1.8%^[3]。分别有1.2%和0.2%的患者因严重感染而暂时中断治疗或中止治疗^[3]。在奥法妥木单抗接受者中上呼吸道和尿路感染的报告在超过10%^[6]。全身IRR最常见(≥2%的患者)包括发热、头痛、肌痛、寒战和疲劳。大多数全身IRR的严重程度为轻至中度,不需要治疗^[3]。

4.2 奥法妥木单抗的耐受性 在Asclepios I和II^[3]以及ALITHIOS^[4]中评估了奥法妥木单抗的免疫原性。在Asclepios I/II试验中,48周后平均血清IgM水平下降了30.9%,96周后下降了38.8%。血清IgM<0.34 g/dl者占14.3%。降低的血清IgM水平与感染或严重感染的风险增加无关。相反,血清IgG水平在48周后增加了4.3%,在96周后增加了2.2%。ALITHIOS试验评估了在APLIOS、APOLITOS和Asclepios I/II试验完成后继续接受奥法妥木单抗治疗患者的长期耐受性。对治疗3.5年后的严重感染发生率与免疫球蛋白水平的关系进行分析,该试验结果显示治疗后血清IgM平均水平降低,但仍高于正常值下限(lower limit of normal, LLN)。平均血清IgG水平与基线值保持一致。即使在基线水平较低的患者,治疗后血清IgG/IgM,也仍高于LLN。额外的敏感性分析证实,低血清IgG/IgM引起的治疗中断,中断不会影响免疫球蛋白的总体趋势,证实了免疫球蛋白稳定的稳健性。此项研究的结果证实低水平的血清IgG/IgM与严重感染发生率的增加无关^[4]。

在ALITHIOS试验中^[4],长期使用奥法妥木单抗后,平均淋巴细胞和中性粒细胞水平保持稳定,高于LLN;任何低于LLN的下降都是随机发生的,不是持续性的。在核心期间,尽管服用特立氟胺患者的中性粒细胞水平较低,但在改用奥法妥木单抗治疗后,中性粒细胞水平恢复到基线水平。未见严重的淋巴细胞减少或中性粒细胞减少的不良反应。有2例(0.1%)淋巴细胞减少患者中断治疗而均未终止治疗。以上数据表明淋巴细胞/中性粒细胞计数下降与严重感染风险之间没有关联^[4]。淋巴细胞减少和中性粒细胞减少的发生率与以前的研究相当,没有严重事件报告。

5 结语

本文主要基于文献回顾,对奥法妥木单抗在RMS患者在真实世界中的真实有效性和安全性进行总结,目前的证据表明,使用奥法妥木单抗治疗后,

累积复发次数、MRI 病变活动和 CDW 风险持续减少,这增加了越来越多的证据,支持早期开始高效治疗 RMS 的价值,并强调了长期(长达 4 年)奥法妥木单抗治疗 RMS 患者的有利益处-风险概况。及早获得高效的治疗,可以帮助减轻疾病负担,减少 RMS 进展的风险,并有助于患者改善长期生活质量。奥法妥木单抗于 2021 年才经 NMPA 获批上市用于成人 RMS 的治疗,药物在真实世界的长期疗效性及安全性仍需要进一步的临床观察。2023 年 1 月 18 日,奥法妥木单抗被正式纳入国家医保目录,这也为我国 MS 患者提供了高效安全的新治疗选择。其进入国家医保可满足 MS 患者更高的治疗需求,提高药物可及性,为更多的 MS 患者减轻医疗负担,改善长期生活质量。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 赵悦负责收集文献资料、撰写论文;李磊负责指导撰写论文、修改论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS' [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864211066751.
- [2] 王 茜,陆正齐,李 蕊. 多发性硬化的治疗进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(5): 597-602.
- [3] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 546-557.
- [4] 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[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(11/12): 1452-1464.
- [5] Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(10): 1576-1590.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(1): 10-23.
- [7] Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A review in relapsing forms of multiple sclerosis[J]. *Drugs*, 2022, 82(1): 55-62.
- [8] Machado-Santos J, Saji E, Tröschner AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8⁺ T lymphocytes and B cells[J]. *Brain*, 2018, 141(7): 2066-2082.
- [9] Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1175-1189.
- [10] Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 4): 1089-1104.
- [11] Lanz TV, Camille Brewer R, Ho PP, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM[J]. *Nature*, 2022, 603(7900): 321-327.
- [12] von Büdingen HC, Kuo TC, Sirota M, et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4533-4543.
- [13] Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6): 1566-1575.
- [14] Margoni M, Preziosa P, Filippi M, et al. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives[J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1316-1334.
- [15] Meyer S, Evers M, Jansen JHM, et al. New insights in Type I and II CD20 antibody mechanisms-of-action with a panel of novel CD20 antibodies[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(6): 808-820.
- [16] Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties[J]. *MAbs*, 2013, 5(1): 22-33.
- [17] Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 658-665.
- [18] Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(2): 152-158.
- [19] Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study[J]. *Neurology*, 2018, 90(20): e1805-e1814.
- [20] 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[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(6): 910-924.

引证本文:赵 悦,李 磊. 奥法妥木单抗在复发型多发性硬化患者中有效性和安全性的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(1): 34-37.