

Naujųjų anti-CD20 monokloninių antikūnų vaidmuo gydant itin aktyvią recidyvuojančiąją remituojančiąją išsėtinę sklerozę: ofatumumabo klinikinis efektyvumas ir saugumas

I. Jonušaitė*

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

N. Giedraitienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

G. Kaubrys

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

R. Kizlaitienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras

Santrauka. Išsėtinė sklerozė yra dažniausia lėtinė uždegiminė demielinizuojanti neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga jaunų suaugusiųjų populiacijoje. Išsėtinė sklerozė, kadangi paplitusi tarp jaunų suaugusiųjų, užkrauna sunkią socioekonominę našą visuomenei dėl ligos eigą modifikuojančio gydymo kainos, sergančiųjų ir jais besirūpinančių artimųjų darbingumo lygio mažėjimo. Siekiant užkirsti kelią neurologinės pažaidos kaupimuisi bei pagerinti ilgalaikes sergančiųjų išėitis, svarbu anksti, ligos pradžioje, skirti efektyvų ligos eigą modifikuojantį gydymą, slopinantį imuninių ląstelių patologinio aktyvumo centrinėje nervų sistemoje lemiamą neurouždegimą. Naujausių mokslinių tyrimų duomenimis įrodyta didelio efektyvumo anti-CD20 terapijos skyrimo ankstyvose ligos stadijose svarba bei saugumas gydant aktyvios recidyvuojančiosios formos (recidyvuojančiosios remituojančiosios arba aktyvios antrinės progresuojančios eigos) išsėtinę sklerozę. Lietuvoje nuo 2018 m. prieinamas okrelizumabas, o nuo 2023 m. naujai patvirtintas ofatumumabo skyrimas. Dėl didelio efektyvumo ir saugumo, specifinio veikimo mechanizmo ofatumumabas veiksmingas mažesnėmis dozėmis, dėl to gali būti skiriamas poodinės injekcijos būdu, ir, pacientus apmokius gydymo įstaigoje, naudojamas savarankiškai namų aplinkoje. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti naujųjų anti-CD20 monokloninių antikūnų efektyvumo, saugumo duomenis, skyrimo indikacijas.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, ekonominė našta, anti-CD20 terapija, monokloniniai antikūnai, ofatumumabas.

The Role of the New Anti-CD20 Monoclonal Antibodies in Active Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis Treatment: Efficacy and Safety of ofatumumab

Summary. Multiple sclerosis is the most common chronic demyelinating neurodegenerative central nervous system disease among young adults. Considering its extent in a relatively young population, multiple sclerosis determines a significant socioeconomic burden to the society due to the cost of disease modifying treatment

* **Adresas:** Ieva Jonušaitė, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Neurologijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 6) 205 5354, el. paštas ieva.jonusaite@santa.lt

Received: 12/09/2023. **Accepted:** 08/11/2023

Copyright © I. Jonušaitė, N. Giedraitienė, G. Kaubrys, R. Kizlaitienė, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

and a lower working capacity of patients and their caregivers. It is important to control neuroinflammation in the central nervous system caused by the pathologic activity of immune cells by considering a high efficacy treatment early in the disease course in order to prevent accumulation of neurological damage and to improve long term outcomes. According to the newest clinical studies, anti-CD20 therapies have proven their effectiveness and safety in active relapsing multiple sclerosis treatment: since 2018, ocrelizumab, and, since 2023, ofatumumab have both been available as treatment options in Lithuania. Because of its high potency and safety, as well as the specific mechanism of action, ofatumumab is effective in lower doses, and, after initial training at a health care facility, it can be self-administered through subcutaneous injection. This article reviews the efficacy, safety data and treatment indications of the latest available anti-CD20 monoclonal antibodies.

Keywords: multiple sclerosis, economic burden, anti-CD20 therapy, monoclonal antibodies, ofatumumab.

Įvadas

Išsėtinė sklerozė (IS) yra dažniausia lėtinė uždegiminė demielinizuojanti neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga jaunų suaugusiųjų populiacijoje, lemiamą genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos [1, 2]. Didžiąjai daliai pacientų nustatoma recidyvuojančioji remituojančioji ligos eiga (RRIS), pasireiškianti kelias dienas ar savaites trunkančiais visiškai arba iš dalies grįžtamais neurologinės disfunkcijos epizodais, kurie ilgainiui lemia fizinę negalią ir kognityvinių funkcijų prastėjimą [2, 3]. Patoanominis ligos požymis yra demielinizacijos židinių, susijusių su neuroaksoniniu pažeidimu, susidarymas galvos ir nugaros smegenyse. Manoma, kad demielinizacijos židiniai susidaro centrinės nervų sistemos parenchimą infiltruojant imuninėms ląstelėms, tarp jų T ir B limfocitams, mieloidinėms ląstelėms [1, 2]. B limfocitai atlieka svarbų vaidmenį išsėtinės sklerozės patogenezėje ne tik gamindami bei išskirdami antikūnus, bet ir keisdami kitų imuninių ląstelių atsaką per antigeno pateikimo, citokinų išskyrimo mechanizmus, tad yra potencialus ligos eigą modifikuojančio (LEM) gydymo taikynys [4, 5].

Socioekonominė našta

Atsižvelgiant į ligos paplitimą tarp jaunų suaugusiųjų, IS užkrauna sunkią socioekonominę naštą visuomenei dėl LEM gydymo kainos, sergančiųjų bei jais besirūpinančių artimųjų darbingumo lygio mažėjimo [2]. LEM gydymo sąnaudų efektyvumo santykis esti palankesnis pacientams vartojant peroralinės, subkutaninės ar kitos formos medikamentus, kurių skyrimas galimas namų aplinkoje ir nereikalauja hospitalizacijos, vis dėlto į tai ne visada galima atsižvelgti klinikinėje praktikoje esant itin aktyviai ligos formai ar neefektyviam pirmos eilės gydymui [6]. Atlikus retrospektyvius skerspjuvio tyrimus 2015 m. nustatyta, kad metinė ekonominė našta visuomenei Europoje siekia vidutiniškai 40 303 Eur vienam IS pacientui, svyruodama nuo 20 600 Eur sergantiesiems lengva forma iki 68 700 Eur esant pažengusiai IS [7, 8]. Tad IS paūmėjimų dažnis bei EDSS (angl. *Expanded Disability Status Scale* – Kurtzkės išplėstinė negalios vertinimo skalė [9]) balo vertė siejasi su didesne tiesiogine ekonomine našta dėl patiriamų medicininių išlaidų bei netiesiogine dėl tiek IS sergančiųjų, tiek jų namų ūkiui priklausančių artimųjų prarastų darbo dienų skaičiaus [6, 10].

Didelio efektyvumo gydymas

Nervų sistemos pažeida atsiranda ankstyvosiose IS stadijose, kai kuriais atvejais gali būti aptinkama dar prieš pasireiškiant pirmiesiems klinikiniam simptomams [11]. Tai įrodo padidėjusios lengvųjų neurofilamentų grandinių (angl. *Neurofilament Light Chain, NfL*) koncentracijos kraujo serume, aptinkamos keletą metų prieš klinikinę ligos manifestaciją ar nustatoma smegenų atrofija besimptomiams pacientams, kuriems yra radiologiškai izoliuotas sindromas [12, 13]. Esant jau patvirtintai

IS diagnozei, ligos pradžioje vyrauja židininiai uždegiminiai procesai, atitinkamai dažniausiai aptinkami jaunesnių pacientų populiacijoje ir yra linkę mažėti senstant, ligai progresuojant. RRIS eigos atveju kai kurios uždegiminės atakos centrinėje nervų sistemoje lemia kliniškai aiškiai apibrėžtus neurologinių simptomų atsiradimo laikotarpius, t. y. ligos paūmėjimus, po kurių eina dalinis arba visiškas neurologinio deficito regresavimas, t. y. remisija [14]. Vis dėlto pastaruoju metu kyla nemažai diskusijų dėl tyliojo „rusenančiojo neurowūdegimo“: šis neprovokuoja kliniškai apibrėžiamų paūmėjimų, tačiau prisideda prie neuronų nykimo, aksonų demielinizacijos, destruktijos ir laikui bėgant lemia negrįžtamos neurologinės negalios progresavimą [15]. Ankstyvose IS stadijose, vyraujant uždegiminiams procesams, spartesnė smegenų atrofija dažniausiai nepasireiškia didesniu bendros neurologinės būklės blogėjimu. Manoma, kad šio laikotarpio priežastis galėtų būti vadinamasis neurologinis rezervas – smegenų geba kompensuoti tam tikro laipsnio neuronų pažeidimą ir atsikurti po ligos paūmėjimų. Vis dėlto kaupiantis IS sukeltiems pažeidimams, senkant neurologiniam rezervui bei vystantis natūraliems senėjimo procesams, liga darosi progresuojanti, vyravusius uždegiminius procesus palaipsniui keičia neurodegeneracija [16]. Tad, siekiant užkirsti kelią neurologinės pažaidos kaupimuisi ir pagerinti ilgalaikes sergančiųjų IS išėitis, svarbu anksti, ligos pradžioje, skirti efektyvų jos eigą modifikuojantį gydymą, slopinantį imuninių ląstelių patologinio aktyvumo centrinėje nervų sistemoje lemiamą neurowūdegimą [11].

2018 m. Europos (ECTRIMS/EAN) ir Amerikos neurologų asociacijos (AAN) gairės pabrėžia ankstyvo IS gydymo inicijavimo svarbą [17]. Standartiškai RRIS gydymas skiriamas taikant eskalacijos strategiją: pradedant nuo pirmos eilės mažos rizikos vidutinio efektyvumo imunomoduliuojančių medikamentų, kurių saugumas patvirtintas ilgalaikiais duomenimis, tokių kaip beta interferonai, glatiramero acetatas ar teriflunomidai, ir pereinant prie didelio efektyvumo, tačiau didesnės rizikos antros ar trečios eilės LEM gydymo, esant itin aktyvios ligos požymiams [18–20]. LEM gydymo klasifikacija, pateikiama skirtingų studijų, nevienoda, tačiau dažniausiai didelio efektyvumo medikamentų grupei priskiriami monokloniniai antikūnai (mAk): ofatumumabas (anti-CD20), okrelizumabas (anti-CD20), natalizumabas (anti- $\alpha 4$ integrino), alemtuzumabas (anti-CD52), ir kai kuriais atvejais adenozino analogas – kladribinas [11, 21]. Nepaisant labiausiai paplitusios eskalacijos taktikos, daugėja įrodymų, jog per pirmuosius dvejus ligos metus skiriant didelio efektyvumo gydymą galima veiksmingai sulėtinti neurologinių pažeidimų kaupimąsi, negalios progresavimą ir pagerinti sergančiųjų IS išėitis po 6–10 metų, palyginti su tuo, kai gydymas inicijuotas vėlesniu laikotarpiu [21].

Anti-CD20 terapijos

CD20 yra baltymas, ekspresuojamas pre-B limfocitų, naiviųjų B limfocitų bei atminties B limfocitų ląstelių paviršiuje. Anti-CD20 mAk veikia išsekvodami daug cirkuliuojančių B limfocitų ir nedidelį kiekį CD3+, CD4 ir CD8 T limfocitų pogrupių, taip pat šiek tiek ekspresuojančių CD20. Už humoralinį imunitetą atsakingos antikūnus sekretuojančios plazminės ląstelės neturi CD20 paviršiaus baltymo, tad lieka nepaveiktos [22]. Naujausių mokslinių tyrimų duomenimis įrodyta didelio efektyvumo anti-CD20 terapijos skyrimo ankstyvose ligos stadijose svarba bei saugumas gydant aktyvios recidyvuojančios formos (RRIS arba aktyvios antrinės progresuojančios (APIS) eigos) išsėtinę sklerozę, mažinant paūmėjimų dažnį ir stabdant negalios progresavimą [3, 21, 23–28]. Šiuo metu pasaulyje IS gydymui naudojami keturi anti-CD20 mAk: okrelizumabas, ofatumumabas, rituksimabas ir ublituksimabas [24]. Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakyму, nuo 2018 m. okrelizumabas, o nuo 2023 m. liepos mėnesio ir ofatumumabas kompensuojami RRIS gydymui kaip antraeilė monoterapija esant itin aktyvios formos pasikartojančiai RRIS gydyti pacientams, kuriems nepaveda pirmos eilės LEM gydymas beta interferonu ar glatiramero acetatu,

ar teriflunomidu, ar dimetilfumaratu, arba skiriami sparčiai besivystančia sunkia pasikartojančia RRIS sergantiems pacientams [29, 30]. Rituksimabas išsėtinės sklerozės gydymui oficialaus patvirtinimo neturi, skiriamas „*off-label*“ tvarka, o ublituksimabas patvirtintas FDA (angl. *Food and Drug Administration*) ir EMA (angl. *European Medicines Agency*), tačiau Lietuvoje šio vaisto dar nėra [31]. Detalesni skirtumai nurodomi 1 lentelėje.

1 lentelė. Anti-CD20 mAk skyrimas IS gydymui [24]

	Ofatumumabas	Okrelizumabas	Rituksimabas	Ublituksimabas
Charakteristika	Žmogaus IgG1 kapa anti-CD20 mAk	Humanizuotas glikozilintas IgG1 anti-CD20 mAk	Chimerinis IgG1 kapa anti-CD20 mAk	Chimerinis IgG1 anti-CD20 mAk
Indikacijos IS gydymui	Aktyvios recidyvuojančiosios formos IS (RRIS arba aktyvios APIS eigos)	- Aktyvios recidyvuojančiosios formos IS (RRIS arba aktyvios APIS eigos) - Ankstyvajai PPIS	„ <i>off-label</i> “	Registruotas EMA, tačiau Lietuvoje nekompensuojamas
Skyrimo metodas	s/c injekcija	į/v infuzija	į/v infuzija	į/v infuzija
Premedikacija	Nėra	Būtina prieš kiekvieną infuziją: ~ 30 min. prieš į/v metilprednizolonas 100 mg ^a + 30–60 min. prieš antihistamininis vaistas	Būtina 30–60 min. prieš kiekvieną infuziją 1 ir 15 dieną: p/os acetaminofenas 1 g + antihistamininis vaistas	Būtina ~ 30–60 min. prieš kiekvieną infuziją: į/v metilprednizolonas 100 mg ^a + antihistamininis vaistas
Dozavimo režimas				
Pradinė dozė	20 mg	300 mg per ≥ 2,5 val.	1 000 mg	150 mg per 4 val.
Antroji (ir trečioji) dozė	20 mg 1-ąją ir 2-ąją savaitę	300 mg per ≥ 2,5 val. 2-ąją savaitę	1 000 mg 2-ąją savaitę	450 mg per 1 val. 2-ąją savaitę
Kitos dozės	20 mg	600 mg per ≥ 3,5 val. (arba per ≥ 2 val.) ^b	1 000 mg	450 mg per 1 val.
	1 kartą per mėnesį, pradedant nuo 4-osios savaitės	Kas 6 mėnesius skaičiuojant nuo pirmosios dozės	Kas 6 mėnesius	24-ąją savaitę
Dozavimas patvirtintas	Vaistinio preparato charakteristikų santraukoje [32]	Vaistinio preparato charakteristikų santraukoje [33]	II fazės klinikiniuose tyrimuose [26, 34]	Vaistinio preparato charakteristikų santraukoje [35]

mAk – monokloniniai antikūnai; AR – aminorūgštis; IS – išsėtinė sklerozė; RRIS – recidyvuojančiosios remituojančiosios eigos išsėtinė sklerozė; APIS – antrinės progresuojančios eigos išsėtinė sklerozė; LEM – ligos eigą modifikuojantis gydymas; PPIS – pirminės progresuojančios eigos išsėtinė sklerozė; EMA – Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*); į/v – intraveninis; s/c – poodinis; NP – nepageidaujamas poveikis.

^a Ar kitas gliukokortikosteroidų grupės vaistas ekvivalenčia doze.

^b Galimas didesnis infuzijos greitis, jei prieš tai skyrus okrelizumabą nebuvo sunkios su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos.

Naujasis anti-CD20 monokloninis antikūnas – ofatumumabas

Ofatumumabas – vienintelis žmogaus monokloninis antikūnas, priklausantis didelio efektyvumo ligos eigą modifikuojančių preparatų grupei ir skiriamas aktyvios recidyvuojančiosios formos IS gydymui [32, 36]. Ofatumumabas jungiasi prie B limfocito CD20 receptoriaus mažosios ir didžiosios

kilpų, tuo jis skiriasi nuo kitų anti-CD20 antikūnų. Eksperimentiniuose modeliuose aptikta, kad ofatumumabui būdingas stiprus prisijungimo afinitetas ir lėtas atsipalaidavimas, lemiantis efektyvią B limfocitų lizę, kylančią labiau dėl suaktyvinto komplemento veiklos nei paties antikūno lemiamo citotoksiškumo [22, 24, 37]. Lyginant su kitais anti-CD20 monokloniniais antikūnais nustatyta, jog nutraukus gydymą ofatumumabu B limfocitų skaičius atsistato greičiau – vidutiniškai per 24 savaites [38] vs 72 savaites [25, 39]. Vykstanti greitesnė B limfocitų regeneracija ir mažesnis sunkių infekcijų dažnis galbūt paaiškinamas specifiniu poodinio skyrimo būdu: medikamentas pirmiausia patenka į limfinę sistemą, veikia limfmazgiuose esančius B limfocitus, užkirsdamas kelią T limfocitų aktyvacijai, tačiau, palyginti su intraveninėmis anti-CD20 terapijomis, neiškelvoja blužnyje esančių B limfocitų atsargų, svarbių humoralinio imuniteto palaikymui [24]. Dėl didelio efektyvumo, specifinio veikimo mechanizmo [40] šis preparatas veiksmingas mažesnėmis dozėmis, dėl to gali būti skiriamas poodinės injekcijos būdu [32] ir, apmokius pacientus gydymo įstaigoje, juo gali būti gydomasi savarankiškai namų aplinkoje [25, 36].

Klinikinių tyrimų efektyvumo duomenys

Ofatumumabo efektyvumas gydant aktyvios recidyvuojančiosios formos IS (RRIS, aktyvi APIS) pacientus tirtas 12-ąją savaitę atsitiktinių imčių II fazės bioekvivalentumo tyrime APLIOS (NCT03560739) [41], 24-ąją savaitę atsitiktinių imčių II fazės APOLITOS (NCT03249714) klinikiniam tyrime, turinčiame tęstinę, atvirosios prieigos fazę [42], ir pagrindiniuose, 2016–2018 m., iki 30 mėnesių trukusiuose identiško formato atsitiktinių imčių dvigubai akluose III fazės klinikiniuose tyrimuose ASCLEPIOS I (NCT02792218) bei ASCLEPIOS II (NCT02792231), lyginant poodines 20 mg/mėnesiui ofatumumabo injekcijas su peroraline 14 mg/dienai teriflunomido doze (2 lenti-lė) [25]. ASCLEPIOS I ir II tyrimuose nustatyta, kad ofatumumabas efektyviau nei teriflunomidas sumažina metinį paūmėjimų dažnį, negalios progresavimą (vertinant 3-ią bei 6-ą mėnesį) ir radiologinį uždegiminį ligos aktyvumą, aptinkamą atliekant magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Vartojant ofatumumabą santykinis metinis recidyvų dažnis sumažėjo daugiau nei 50 % abiejuose tyrimuose (50,5 % ASCLEPIOS I, $p < 0,001$; 58,5 % ASCLEPIOS II, $p < 0,001$). Skiriant gydymą ofatumumabu taip pat daugiau sumažėjo NfL koncentracija kraujo serume, tačiau, lyginant abu gydymo variantus, neaptikta statistiškai reikšmingų smegenų tūrio pokyčių [25, 43].

Saugumo duomenys: dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Ilgalaikį ofatumumabo saugumą gydant recidyvuojančiąją IS forma sergančius pacientus vertino iki 3,5 metų trukęs atvirosios prieigos IIIb fazės ALITHIOS (NCT03650114) klinikinis tyrimas. ALITHIOS tiriamųjų grupė (N = 1969) sudaryta iš ASCLEPIOS I/II, APLIOS bei tęstinės fazės APOLITOS klinikinių tyrimų pacientų [36, 44]. ALITHIOS duomenimis, bent vieną nepageidaujamą reakciją patyrė 83,8 % (N = 1 650) visų pacientų: dauguma iš jų klasifikuotos kaip lengvo ar vidutinio sunkumo, o 9,7 % patyrė sunkią nepageidaujamą reakciją. Dėl nepageidaujamų įvykių gydymą ofatumumabu nutraukė tik 5,8 % pacientų, dažniausiai dėl sumažėjusios IgM koncentracijos, nes to reikalavo studijos protokolas [36].

Iš visų nepageidaujamų įvykių, apie kuriuos buvo pranešta, 54,3 % (N = 1 070) priskirti infekcijų grupei, kurių dažniausios buvo nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija ir COVID-19 liga. Sunkios infekcijos (apendicitas, pneumonija, COVID-19 pneumonija, sunki šlapimo takų infekcija) pasireiškė 2,9 % (N = 58) visų pacientų. Anti-CD20 terapijos gali lemti imunoglobulinų (IgM ir IgG) koncentracijos kraujo serume sumažėjimą, taip didindamos sunkių infekcijų riziką [45, 46]. Vis dėlto, ALITHIOS duomenimis, skiriant ilgalaikį gydymą ofatumumabu iki 3,5 m., vidutinė IgM koncentracija daugumai pacientų nenukrito žemiau apatinės normos ribos, o IgG kon-

2 lentelė. Ofatumumabo registracijos III fazės klinikinių tyrimų rezultatai [25]

	ASCLEPIOS I (NCT02792218)			ASCLEPIOS II (NCT02792231)		
	Ofatumumabas (N = 465)	Teriflunomidas (N = 462)		Ofatumumabas (N = 481)	Teriflunomidas (N = 474)	
Pirminė išėitis						
Metinis paūmėjimų dažnis	0,11	0,22	RR 0,49; p < 0,001	0,1	0,25	RR 0,42; p < 0,001
Antrinės išėitis						
Negalios progresavimas (3-ią mėn.), %	11,3	15,4	HR 0,65; p = 0,002	10,5	14,6	HR 0,66; p = 0,002
Negalios progresavimas (6-ą mėn.), %	8,2	13	HR 0,61; p = 0,01	8	10,9	HR 0,76; p = 0,01
Negalios mažėjimas (6-ą mėn.), %	9,7	8,2	HR 1,19; p = 0,09	12,3	8,1	HR 1,52; p = 0,09
Gd+ židiniai T1 sekos MRT, vnt.	0,01	0,45	RR 0,03; p < 0,001	0,03	0,51	RR 0,06; p < 0,001
Nauji ar didėjantys židiniai T2 sekos MRT, vnt.	0,72	4	RR 0,18; p < 0,001	0,64	4,15	RR 0,15; p < 0,001
Smegenų tūrio pokytis, %	-0,28	-0,35	MD 0,07; p = 0,12	-0,29	-0,35	MD 0,07; p = 0,13
NfL koncentracija serume (3-ią mėn.), pg/ml	8,8	9,4	p = 0,01	8,9	10	p < 0,001
NfL koncentracija serume (12-ą mėn.), pg/ml	7	9,6	p < 0,001	7,1	9,5	p < 0,001
NfL koncentracija serume (24-ą mėn.), pg/ml	6,9	9	p < 0,001	6,8	9	p < 0,001

RR – santykinis sumažėjimas (angl. *rate ratio*); HR – rizikos sumažėjimas (angl. *hazard ratio*); MD – vidurkių skirtumas (angl. *mean difference*); Gd+ – gadolinį kaupiantys židiniai; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; NfL – neurofilamentų lengvosios grandinės.

centracija išliko stabili viso gydymo kurso metu. Tiek registracijos III fazės ASCLEPIOS I/II, tiek tęstinio ALITHIOS tyrimo metu nustatytas nedidelis sunkių infekcijų dažnis, kuris išliko stabilus ir nebuvo linkęs didėti ilgėjant gydymo ofatumumabu laikui. Neaptikta ryšio tarp imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimo ir sunkių infekcijų rizikos pacientų, kurių imunoglobulinų vertės nustatytos žemiau apatinės normos ribos, grupėje. Taip pat nenustatytas nė vienas oportunistinės infekcijos, hepatito B reaktyvacijos ar daugiažidinės progresuojančios leukoencefalopatijos atvejis [36].

Antros pagal dažnumą nustatytos su injekcija susijusios nepageidaujamos reakcijos. Nesunkios sisteminės (per 24 valandas nuo injekcijos pasireiškiančios) reakcijos, tokios kaip paraudimas, bėrimas, šaltkrėtis, karščiavimas, dusulys, pasireiškė 24,8 % (N = 498) pacientų. Palyginti su kitomis anti-CD20 terapijomis, skiriant ofatumumabą sisteminės nepageidaujamos reakcijos buvo lengvesnės ir pasireiškė rečiau [36, 47]. Pačios injekcijos vietos reakcijos sudarė 11,5 % (N = 227) visų nepageidaujamų įvykių. Visos su injekcija susijusios reakcijos dažniausiai registruotos po pirmosios ofatumumabo injekcijos ir buvo linkusios retėti didėjant atliktų injekcijų skaičiui [36].

Ofatumumabas nesiejamas su padidėjusia onkologinių ligų rizika: tik 0,3 % (N11) nepageidaujamų įvykių sudarė naujai diagnozuotos onkologinės ligos (dažniausiai bazalinių ląstelių karcinoma ir krūties karcinoma) [36].

Ofatumumabo poveikis vaisiui nėštumo metu nėra pakankamai ištirtas, tad skiriant vaistą rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones [36].

Išvados

Naujausių mokslinių tyrimų duomenimis įrodyta didelio efektyvumo anti-CD20 terapijos skyrimo ankstyvose ligos stadijose svarba bei saugumas gydant aktyvių recidyvuojančių formų išsėtinės sklerozės pacientus, mažinant paūmėjimų dažnį ir stabdant negalios progresavimą. Dėl didelio efektyvumo ir saugumo, specifinio veikimo mechanizmo ofatumumabas veiksmingas mažesnėmis dozėmis, dėl to gali būti skiriamas poūmės injekcijos būdu, ir, pacientus apmokius gydymo įstaigoje, juo gydomasi savarankiškai namų aplinkoje.

Literatūra

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 169–180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
3. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907–11. doi: 10.1212/wnl.46.4.907.
4. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, Sørensen PS, Hohlfeld R, Hauser SL. Expert panel of the 27th annual meeting of the European Charcot Foundation. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol* 2021; 89(1): 13–23. doi: 10.1002/ana.25927.
5. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol* 2021; 20(6): 470–483. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00063-6.
6. Simoens S. Societal economic burden of multiple sclerosis and cost-effectiveness of disease-modifying therapies. *Front Neurol* 2022; 13: 1015256. doi: 10.3389/fneur.2022.1015256.
7. Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Cantarero-Prieto D, Blázquez-Fernández C, Oterino-Durán A. A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 43: 102162. doi: 10.1016/j.msard.2020.102162.
8. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J. European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Spain. *Mult Scler* 2017; 23(2_suppl): 166–178. doi: 10.1177/1352458517708672.
9. Institute of Medicine (US) Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future. Joy JE, Johnston RB Jr., editors. Multiple sclerosis: current status and strategies for the future. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Appendix D, Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222389/>
10. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23(8): 1123–1136. doi: 10.1177/1352458517694432.
11. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2022; 36(12): 1285–1299. doi: 10.1007/s40263-022-00965-7.
12. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, Scher AI, Kuhle J, Ascherio A. Serum neurofilament light chain levels in patients with presymptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 77(1): 58–64. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3238.
13. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, Kantarci O, Lebrun Frenay C, Siva A, Okuda DT, Pelletier D. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(3): e102. doi: 10.1212/NXI.000000000000102.
14. National MS Society. Types of MS. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>

15. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, Bischof A, Gundel T, Zhu AH, Papinutto N, Stern WA, Bevan C, Romeo A, Goodin DS, Gelfand JM, Graves J, Green AJ, Wilson MR, Zamvil SS, Zhao C, Gomez R, Ragan NR, Rush GQ, Barba P, Santaniello A, Baranzini SE, Oksenberg JR, Henry RG, Hauser SL. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85(5): 653–666. doi: 10.1002/ana.25463.
16. Vollmer TL, Nair KV, Williams IM, Alvarez E. Multiple sclerosis phenotypes as a continuum: the role of neurologic reserve. *Neurol Clin Pract* 2021; 11(4): 342–351. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001045.
17. Ghezzi A. European and American guidelines for multiple sclerosis treatment. *Neurol Ther* 2018; 7(2): 189–194. doi: 10.1007/s40120-018-0112-1.
18. Fernández O, Delvecchio M, Edan G, Fredrikson S, Gionvannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Kappos L, Pozzilli C, Soerensen PS, Tackenberg B, Vermersch P, Comi G. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2017; 24(3): 516–522. doi: 10.1111/ene.13236.
19. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.
20. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, Inshasi J, Hashem S, Alsharoqi I, Khoury S, Alkhwajah M, Koussa S, Al Khaburi J, Almahdawi A, Alsaadi T, Slassi E, Daodi S, Zakaria M, Alroughani R. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 37: 101459. doi: 10.1016/j.msard.2019.101459.
21. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Havrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T. MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(4): 307–316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
22. Sabatino JJ Jr, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; 9(2): a032037. doi: 10.1101/cshperspect.a032037.
23. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Danny B, Christensen JR, Christensen MK, Hansen V, Illes Z, Jensen HB, Kant M, Papp V, Petersen T, Prakash S, Rasmussen PV, Schäfer J, Theódórsdóttir Á, Weglewski A, Sorensen PS, Magyari M. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology* 2020; 95(8): e1041–e1051. doi: 10.1212/WNL.00000000000010135.
24. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical perspectives on the molecular and pharmacological attributes of anti-CD20 therapies for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2021; 35(9): 985–997. doi: 10.1007/s40263-021-00843-8.
25. 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, Kakarieka 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; 383(6): 546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
26. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH. HERMES trial group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 676–88. doi: 10.1056/NEJMoa0706383.
27. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Cocozza S, Shubin R, Wray S, Weiss MS, Bosco JA, Power SA, Mok K, Inglese M. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(3): 420–429. doi: 10.1177/1352458520918375.
28. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9805): 1779–87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8.
29. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl Kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.94805/asr>

30. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. V-911. Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl Kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/203bd3903ad911eeb4b9a076396dcf81>
31. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2022; 269(1): 159–183. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z.
32. EMA. Kesimpta preparato charakteristikų santrauka 2021. Prieiga per internetą: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_lt.pdf
33. EMA. Ocrevus preparato charakteristikų santrauka 2022. Prieiga per internetą: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_lt.pdf
34. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH. OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66(4): 460–71. doi: 10.1002/ana.21867.
35. EMA. Briumvi product information 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_en.pdf
36. 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; 28(10): 1576–1590. doi: 10.1177/13524585221079731.
37. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(8): 829–843. doi: 10.1080/14712598.2019.1611778.
38. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, Derosier FJ, Lopez MC, Kavanagh ST, Miller AE, Sorensen PS. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology* 2018; 90(20): e1805-e1814. doi: 10.1212/WNL.00000000000005516.
39. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44: 102279. doi: 10.1016/j.msard.2020.102279.
40. Semple KM, González CM, Zarr M, Austin JR, Patel V, Howard KE. Evaluation of the ability of immune humanized mice to demonstrate CD20-specific cytotoxicity induced by ofatumumab. *Clin Transl Sci* 2019; 12(3): 283–290. doi: 10.1111/cts.12613.
41. Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X, Alvarez E, Davydovskaya M, Delgado SR, Evdoshenko EP, Giedraitiene N, Gross-Paju K, Haldre S, Herrman CE, Izquierdo G, Karelis G, Leutmezer F, Mares M, Meca-Lallana JE, Mickeviciene D, Nicholas J, Robertson DS, Sazonov DV, Sharlin K, Sundaram B, Totolyan N, Vachova M, Valis M, Bagger M, Häring DA, Ludwig I, Willi R, Zalesak M, Su W, Merschhemke M, Fox EJ. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler* 2022; 28(6): 910–924. doi: 10.1177/13524585211044479.
42. Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV, Kurosawa T, Tsumiyama I, Willi R, Zalesak M, Pingili R, Häring DA, Ramathan K, Kieseier BC, Merschhemke M, Su W, Saida T. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: Phase 2 APOLITOS study. *Mult Scler* 2022; 28(8): 1229–1238. doi: 10.1177/13524585211055934.
43. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: a review in relapsing forms of multiple sclerosis. *Drugs* 2022; 82(1): 55–62. doi: 10.1007/s40265-021-01650-7.
44. Novartis. Long-term Safety, Tolerability and Effectiveness Study of Ofatumumab in Patients With Relapsing MS. Available from: <https://www.novartis.com/clinicaltrials/study/nct03650114>
45. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 2018; 1(7): e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169.
46. Derfuss T, Weber M, Hughes R, Eggebrecht J, Wang Q, Sauter A, et al. P36 Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: e196. DOI:10.1016/j.clinph.2019.12.042
47. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, Traboulsee A, Wolinsky JS, Belachew S, Koendgen H, Levesque V, Manfrini M, Model F, Hubeaux S, Mehta L, Montalban X. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020; 95(13): e1854-e1867. doi: 10.1212/WNL.0000000000010376.