

**APŽVALGINIS MOKSLINIS STRAIPSNIS**  
**REVIEW ARTICLE**

**Naujųjų anti – CD20 monokloninių antikūnų vaidmuo itin aktyvios  
recidyvuojančios – remituojančios išsėtinės sklerozės gydyme: ofatumumabo  
klinikinis efektyvumas ir saugumas**

**I. Jonušaitė\*, N. Giedraitienė\*, G. Kaubrys\*, R. Kizlaitienė\***

*\* Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras*

**Adresas:**

*Ieva Jonušaitė*

*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Neurologijos centras*

*Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

*Tel. (8 6) 2055354, el. paštas: ieva.jonusaite@santa.lt*

**Santrauka.** Išsėtinė sklerozė yra dažniausia lėtinė uždegiminė demielinizuojanti neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga jaunų suaugusiųjų populiacijoje. Atsižvelgiant į ligos paplitimą jaunų suaugusiųjų tarpe, išsėtinė sklerozė lemia žymią socioekonominę naštą visuomenei dėl ligos eigą modifikuojančio gydymo kainos, sergančiųjų bei jais besirūpinančių artimųjų darbingumo lygio mažėjimo. Siekiant užkirsti kelią neurologinės pažaidos kaupimuisi bei pagerinti ilgalaikes sergančiųjų išeitis, 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 aukšto efektyvumo anti – CD20 terapijos skyrimo ankstyvose ligos stadijose svarba bei saugumas gydant

aktyvios recidyvuojančios formos (recidyvuojančios – remituojančios arba aktyvios antrinės progresuojančios eigos) išsėtinę sklerozę. Lietuvoje nuo 2018m. prieinamas okrelizumabas, o nuo 2023m. naujai patvirtintas ofatumumabo skyrimas. Dėl aukšto efektyvumo ir saugumo, specifinio veikimo mechanizmo, ofatumumabas veiksmingas mažesnėmis dozėmis, dėl to gali būti skiriamas poodinės injekcijos būdu, ir po pacientų apmokymo gydymo įstaigoje naudojamas savarankiškai namų aplinkoje. Šio straipsnio tikslas apžvelgti naujųjų anti – CD20 monokloninių antikūnų efektyvumo, saugumo duomenis, skyrimo indikacijas.

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

## ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra dažniausia lėtinė uždegiminė demielinizuojanti neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga jaunų suaugusiųjų populiacijoje, lemiamą genetinių bei aplinkos veiksnių sąveiką [1,2]. Didžiąjai daliai pacientų nustatoma recidyvuojanti – remituojanti ligos eiga (RRIS), pasireiškianti kelias dienas ar savaites trunkančiais visiškai arba dalinai grįžtamais neurologinės disfunkcijos epizodais, kurie ilgainiui lemia fizinę negalią bei kognityvinių funkcijų prastėjimą [2,3]. Patoanatominis ligos požymis yra demielinizacijos židinių, asocijuotų su neuroaksoniniu pažeidimu, formavimasis galvos ir nugaros smegenyse. Manoma, jog 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 taikynys ligos eigą modifikuojančiam (LEM) gydymui [4,5].

## SOCIOEKONOMINĖ NAŠTA

Atsižvelgiant į ligos paplitimą jaunų suaugusiųjų tarpe, IS lemia žymią socioekonominę našą visuomenei dėl LEM gydymo kainos, sergančiųjų bei jais besirūpinančių artimųjų darbingumo lygio mažėjimo [2]. LEM gydymo kaštų efektyvumo santykis esti palankesnis

pacientams vartojant peroralinės, subkutaninės ar kitos formos medikamentus, kurių skyrimas galimas namų aplinkoje ir nereikalauja hospitalizacijos, vis dėl to į tai ne visada galima atsižvelgti klinikinėje praktikoje esant itin aktyviai ligos formai ar neefektyviam pirmos eilės gydymui [6]. Atlikus retrospektyvinius skerspjūvio tyrimus 2015m. nustatyta, jog metinė ekonominė našta visuomenei Europoje siekia vidutiniškai 40 303€ vienam IS pacientui, svyruojant nuo 20 600€ lengva forma sergantiesiems iki 68 700€ 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 prarastų darbo dienų skaičiaus tiek IS sergantiesiems, tiek jų namų ūkiui priklausantiems artimiesiems [6,10].

## AUKŠTO EFEKTYVUMO GYDYMAS

Nervų sistemos pažaida prasideda ankstyvosiose IS stadijose, kai kuriais atvejais gali būti aptinkama dar prieš pasireiškiant pirmiesiems klinikiams 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 asimptominiams pacientams su radiologiškai izoliuotu sindromu [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 periodus, t.y. ligos paūmėjimus, kuriuos seka dalinis arba visiškas neurologinio deficito regresavimas, t.y. remisija [14]. Vis dėl to, pastaruju metu kyla nemažai diskusijų dėl tyliojo „rusenančiojo neurouždegimo“: šis neprovokuoja kliniškai apibrėžiamų paūmėjimų, tačiau prisideda prie neuronų nykimo, aksonų demielinizacijos, destruktijos bei laikui bėgant lemia negrįžtamos neurologinės negalios progresavimą [15]. Ankstyvose IS stadijose, vyraujant uždegiminiams procesams, spartesnė smegenų atrofija dažniausiai nepasireiškia ženkliai bendros neurologinės būklės blogėjimu. Manoma, jog šio periodo priežastis galėtų būti vadinamasis neurologinis rezervas – smegenų geba kompensuoti tam tikro laipsnio neuronų pažeidimą bei atsistatyti po ligos paūmėjimų. Vis dėl to, kaupiantis IS sukeltiems pažeidimams, senkant neurologiniam rezervui bei vystantis natūraliems

senėjimo procesams, liga pereina į progresuojančią eigą, vyravusius uždegiminius procesus palaipsniui keičiant neurodegeneracijai [16]. Tad siekiant užkirsti kelią neurologinės pažaidos kaupimuisi bei pagerinti ilgalaikes IS sergančiųjų išėitis, svarbu anksti ligos pradžioje skirti efektyvų ligos eigą modifikuojantį gydymą, slopinantį imuninių ląstelių pataloginio aktyvumo centrinėje nervų sistemoje lemiamą neurouždegimą [11].

2018m. Europos (ECTRIMS/EAN) bei Amerikos neurologų asociacijos (AAN) gairės pabrėžia ankstyvo IS gydymo iniciavimo svarbą [17]. Standartiškai RRIS eigos gydymas skiriamas taikant eskalacijos strategiją: pradedant nuo pirmos eilės mažos rizikos vidutinio efektyvumo imunomoduliuojančių medikamentų, turinčių ilgamečius saugumo duomenis, tokių kaip beta interferonai, glatiramero acetatas ar teriflunomidai, ir pereinant prie aukšto efektyvumo, tačiau didesnės rizikos antros ar trečios eilės LEM gydymo, esant itin aktyvios ligos požymiams [18–20]. LEM gydymo klasifikacija skiriasi tarp skirtingų studijų, tačiau dažniausiai aukšto 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 2 – ejus ligos metus skiriant aukšto efektyvumo gydymą galima veiksmingai sulėtinti neurologinių pažeidimų kaupimąsi, negalios progresavimą ir pagerinti sergančiųjų IS išėitis po 6 – 10 metų, lyginant su iniciuotu vėlesniu periodu [21].

## **ANTI – CD20 TERAPIJOS**

CD20 yra baltymas, ekspresuojamas pre – B limfocitų, naiviųjų B limfocitų bei atminties B limfocitų ląstelių paviršiuje. Anti – CD20 mAk veikia ženkliai išėikvodami cirkuliuojančius B limfocitus bei nedidelį kiekį CD3+, CD4 ir CD8 T limfocitų pogrupių, taip pat nežymiai ekspresuojančių CD20. Už humoralinį imunitetą atsakingos antikūnus sekretuojančios plazminės ląstelės neturi CD20 paviršiaus baltymo, tad išlieka nepaveiktos [22]. Naujausių mokslinių tyrimų duomenimis įrodyta aukšto 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 bei stabdant negalios progresavimą [3,21,23–28]. Šiuo metu pasaulyje IS gydymui naudojami keturi anti – CD20 mAk:

okrelizumabas, ofatumumabas, rituksimabas ir ublituksimabas [24]. Remiantis LR SAM ministro įsakymu, nuo 2018m. okrelizumabas, o nuo 2023m. liepos mėnesio ir ofatumumabas kompensuojami RRIS gydymui kaip antraeilė monoterapija esant itin aktyvios formos pasikartojančiai RRIS gydyti pacientams, kuriems nepadeda 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 vaisto dar nėra [31]. Detalesni skirtumai nurodomi 1 – oje lentelėje.

1 Lentelė. Anti – CD20 mAk skyrimas IS gydymui [24].

|                            | <b>Ofatumumabas</b>                                                 | <b>Okrelizumabas</b>                                                                                                                   | <b>Rituksimabas</b>                                                                                           | <b>Ublituksimabas</b>                                                                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Charakteristika            | Žmogaus IgG1kappa anti – CD20 mAk                                   | Humanizuotas glikozilintas IgG1 anti – CD20 mAk                                                                                        | Chimerinis IgG1 kappa anti – CD20 mAk                                                                         | Chimerinis IgG1 anti – CD20 mAk                                                                                   |
| Indikacijos IS gydymui     | Aktyvios recidyvuojančios formos IS (RRIS arba aktyvios APIS eigos) | - Aktyvios recidyvuojančios formos IS (RRIS arba aktyvios APIS eigos)<br>- Ankstyvajai PPIS                                            | „off – label“                                                                                                 | Registruotas EMA, tačiau Lietuvoje nekompensuojamas                                                               |
| Skyrimo metodas            | s/c injekcija                                                       | i/v infuzija                                                                                                                           | i/v infuzija                                                                                                  | i/v infuzija                                                                                                      |
| Premedikacija              | Nėra                                                                | Būtina prieš kiekvieną infuziją: ~30 min. prieš i/v metilprednizolonas 100mg <sup>a</sup> + 30 – 60 min prieš antihistamininis vaistas | Būtina 30 – 60 min. prieš kiekvieną infuziją 1 ir 15 dieną: p/os acetaminofenas 1g + antihistamininis vaistas | Būtina ~30-60 min. prieš kiekvieną infuziją: i/v metilprednizolonas 100mg <sup>a</sup> + antihistamininis vaistas |
| <b>Dozavimo režimas</b>    |                                                                     |                                                                                                                                        |                                                                                                               |                                                                                                                   |
| Pradinė dozė               | 20mg                                                                | 300mg per ≥2,5 val.                                                                                                                    | 1000mg                                                                                                        | 150mg per 4 val.                                                                                                  |
| Antroji (ir trečioji) dozė | 20mg 1 – ają ir 2 – ają savaitę                                     | 300mg per ≥2,5 val. 2 – ają savaitę                                                                                                    | 1000mg 2 – ają savaitę                                                                                        | 450mg per 1 val. 2 – ają savaitę                                                                                  |
| Sekančios dozės            | 20mg                                                                | 600mg per ≥3,5 val. (arba per ≥2 val.) <sup>b</sup>                                                                                    | 1000mg                                                                                                        | 450mg per 1 val.                                                                                                  |
|                            | 1 kartą per mėnesį, pradedant nuo 4 – osios savaitės                | Kas 6 mėnesius skaičiuojant nuo pirmosios dozės                                                                                        | Kas 6 mėnesius                                                                                                | 24 – ają 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 – recidyvuojančios – remituojančios 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*), i/v – intraveninis, s/c – poodinis, NP – nepageidaujamas poveikis

<sup>a</sup>ar kitas gliukokortikosteroidų grupės vaistas ekvivalenčia doze

<sup>b</sup>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 aukšto efektyvumo ligos eigą modifikuojančių preparatų grupei ir skiriamas aktyvios recidyvuojančios formos IS gydymui [32,36]. Ofatumumabas jungiasi prie B limfocito CD20 receptoriaus mažosios ir didžiosios kilpų, tuo skirdamasis nuo kitų anti – CD20 antikūnų. Eksperimentiniuose modeliuose pastebėta, jog ofatumumabui būdingas stiprus prisijungimo afinitetas bei lėtas atsipalaidavimas, lemiantis efektyvią B limfocitų lizę, kylančią labiau dėl suaktyvinto komplekto veiklos nei pačio 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 stebimas mažesnis sunkių infekcijų dažnis galimai paaiškinamas specifiniu poodinio skyrimo būdu: medikamentas pirmiausia patenka į limfinę sistemą, veikia limfmazgiuose esančius B limfocitus, užkirsdamas kelią T limfocitų aktyvacijai, tačiau, lyginant su intraveninėmis anti – CD20 terapijomis, neišeikvoja blužnyje esančių B limfocitų atsargų, svarbių humoralinio imuniteto palaikymui [24]. Dėl aukšto efektyvumo, specifinio veikimo mechanizmo [40], šis preparatas veiksmingas mažesnėmis dozėmis, dėl to gali būti skiriamas poodinės injekcijos būdu [32], ir po pacientų apmokinimo gydymo įstaigoje naudojamas savarankiškai namų aplinkoje [25,36].

## **KLINIKINIŲ TYRIMŲ EFEKTYVUMO DUOMENYS**

Ofatumumabo efektyvumas gydant aktyvios recidyvuojančios formos IS (RRIS, aktyvi APIS) pacientus tirtas 12 – ają savaitę randomizuotame II fazės bioekvivalentiškumo tyrime APLIOS (NCT03560739) [41], 24 – a savaitę randomizuotame II fazės APOLITOS (NCT03249714) klinikiniame tyrime, turinčiame tęstinę, atviros prieigos fazę [42] bei pagrindiniuose, 2016 – 2018m., iki 30 mėnesių trukusiuose identiško formato randomizuotuose

dvigubai akuose III fazės klinikiniuose tyrimuose ASCLEPIOS I (NCT02792218) bei ASCLEPIOS II (NCT02792231), lyginant poodines 20mg/mėnesiui ofatumumabo injekcijas su peroraline 14mg/dienai teriflunomido doze (2 lentelė) [25]. ASCLEPIOS I ir II tyrimuose nustatyta, jog ofatumumabas efektyviau nei teriflunomidas sumažina metinį paūmėjimų dažnį, negalios progresavimą (vertinant 3 – ią bei 6 – ą mėnesį) bei radiologinį uždegiminį ligos aktyvumą, stebimą magnetinio rezonanso tomografijoje (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 ženkliau sumažėjo NfL koncentracija kraujo serume, tačiau nestebėta statistiškai reikšmingų smegenų tūrio pokyčių lyginant abu gydymo variantus [25,43].

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

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

## SAUGUMO DUOMENYS: DAŽNIAUSIOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

Ilgalaikį ofatumumabo saugumą gydant recidyvuojančia IS forma sergančius pacientus vertino iki 3,5 metų trukęs atviros prieigos IIIb fazės ALITHIOS (NCT03650114) klinikinis tyrimas. ALITHIOS tiriamųjų grupė (N=1969) sudaryta ir ASCLEPIOS I/II, APLIOS bei tęstinės fazės APOLITOS klinikinių tyrimų pacientų [36,44]. ALITHIOS duomenimis, bent vieną nepageidaujamą reakciją patyrė 83,8% (N=1650) visų pacientų: dauguma iš jų klasifikuotos kaip lengvo – vidutinio sunkumo, o 9,7% patyrė sunkią nepageidaujamą reakciją. Dėl nepageidaujamų įvykių gydymą ofatumumabu nutraukė tik 5,8% pacientų, dažniausiai dėl sumažėjusios IgM koncentracijos, to reikalaujant studijos protokolui [36].

Iš visų praneštų nepageidaujamų įvykių 54,3% (N=1070) priskirti infekcijų grupei, kurių dažniausios buvo nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija bei 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 didinant sunkių infekcijų riziką [45,46]. Vis dėl to, ALITHIOS duomenimis, skiriant ilgalaikį gydymą ofatumumabu iki 3,5m., vidutinė IgM koncentracija daugumai pacientų nenukrito žemiau apatinės normos ribos, o IgG koncentracija 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 asociacija tarp imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimo ir sunkių infekcijų rizikos, pacientų grupėje, kurių imunoglobulinų vertės nustatytos žemiau apatinės normos ribos. Taip pat, nenustatytas nei vienas oportunistinės infekcijos, hepatito B reaktyvacijos ar daugiažidininės 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. Lyginant 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 susirgimų rizika: tik 0,3% (N11) nepageidaujamų įvykių sudarė naujai diagnozuoti onkologiniai susirgimai (dažniausiai bazalinių ląstelių karcinoma bei 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 aukšto efektyvumo anti – CD20 terapijos skyrimo ankstyvose ligos stadijose svarba bei saugumas gydant aktyvių recidyvuojančių formų išsėtinės sklerozės pacientus, mažinant paūmėjimų dažnį bei stabdant negalios progresavimą. Dėl aukšto efektyvumo ir saugumo, specifinio veikimo mechanizmo, ofatumumabas veiksmingas mažesnėmis dozėmis, dėl to gali būti skiriamas poodinės injekcijos būdu, ir po pacientų apmokymo gydymo įstaigoje naudojamas savarankiškai namų aplinkoje.

*Straipsnis parengtas bendradarbiaujant su SIA Novartis Baltics Lietuvos filialu.*

*SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas, Upės g. 19-1, LT-08128 Vilnius*

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2):1 69-180. 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. Bjernevik 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.0000000000000102.

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, Lugaesi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Laroche 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, Weglewska 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, Coccozza 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. Available from: <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. Available from: <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. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_lt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_lt.pdf)
33. EMA. Ocrevus preparato charakteristikų santrauka 2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_lt.pdf](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](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.0000000000005516.
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, Ramanathan 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.

**I. Jonušaitė, N. Giedraitienė, G. Kaubrys, R. Kizlaitienė**

## **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 extent in relatively young population, multiple sclerosis determines a significant socioeconomic burden to society due to the cost of disease modifying treatment and lower working capacity of patients and their caregivers. It is important to control neuroinflammation in the central nervous system caused by immune cells pathologic activity by considering high efficacy treatment early in the disease course in order to prevent accumulation of neurological damage and 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 2023 ofatumumab are both available as treatment options in Lithuania. Because of its high potency and safety, specific mechanism of action, ofatumumab is effective in lower doses and after initial training at health care facility can be self - administrated trough subcutaneous injection. This article reviews efficacy, safety data and treatment indications of the newest available anti – CD20 monoclonal antibodies.

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

Gauta: 2023 09 12