proLékaře.cz | 28.3.2024

doi: 10.48095/cccsnn2021436

Ofatumumab – nová možnost vysoce účinné terapie relabujících forem roztroušené sklerózy

Ofatumumab – a new high-efficacy treatment for relapsing forms of multiple sclerosis

Souhrn

Terapie RS zaznamenala v posledních letech výrazný pokrok. O významu včasného zahájení terapie RS pro další prognózu nemocného vypovídají dlouhodobá data. Účinnost léčby RS monoklonálními protilátkami zaměřenými proti povrchovému CD20 znaku B-lymfocytů byla prokázána v klinických studiích. Ofatumumab je plně humánní anti-CD20 monoklonální protilátka schválená k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující RS. Lék prokázal vysokou účinnost a příznivý bezpečnostní profil v klinických studiích fáze III a představuje první B-buněčnou terapii ve formě subkutánních injekcí pro domácí aplikaci.

Abstract

There has been tremendous progress in the treatment of MS over recent years. The concept of early treatment to achieve better outcomes in MS has clearly emerged, fully supported by long-term data. The efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies in the treatment of MS has been confirmed in clinical trials. Ofatumumab is a fully-humanized anti-CD20 monoclonal antibody approved for the treatment of adult patients with relapsing-remitting MS. Ofatumumab showed high efficacy and a favorable safety profile in phase III clinical trials, offering the first B-cell therapy that can be subcutaneously self-administered at home.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Vališ, S. Halúsková

Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

✉ prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN
Neurologická klinika
LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: martin.valis@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 18. 8. 2021
Přijato do tisku: 21. 10. 2021

Klíčová slova
roztroušená skleróza – léčba – monoklonální protilátky – ofatumumab

Key words
multiple sclerosis – treatment – monoclonal antibodies – ofatumumab

Úvod

Terapie RS zaznamenala v posledních dvou dekádách významný pokrok a v současnosti v neurologii představuje nejdynamičtěji se rozvíjející oblast. Díky detailnějšímu a hlubšímu pochopení patogenetických mechanizmů podílejících se na vzniku nemoci jsme dnes svědky výrazné akcelerace vývoje nových léčiv a jejich postupného zavádění do klinické praxe. Biologická léčba znamenala průlom u řady obtížně léčitelných nemocí, v klinickém vývoji se tak nachází desítky molekul. Její princip je založen na vysoce specifickém a molekulárně přesně definovaném mechanizmu působení. Tato terapie vykazuje vysokou účinnost, je však spojena s potenciálními komplikacemi v souvislosti s dlouhodobým ovlivněním imunitního systému a rozmanitost nežádoucích účinků stupňuje nároky na zvýšenou obezřetnost při léčbě. Nové mechanizmy účinků těchto léků navíc na lékaře kladou zcela nové nároky na znalosti imunologie.

Význam včasného zahájení léčby RS vysoce účinnou terapií

Moderní léčba RS je dlouhodobý proces vyžadující komplexní multioborový přístup i odpovědný postoj samotného pacienta a v zásadě platí, že by měla být zahájena ihned po stanovení definitivní diagnózy. Předpokládá se, že první změny imunitních reakcí a patologické procesy v CNS mohou vlastní klinické manifestaci předcházet i o řadu let a dnes již není pochyb o tom, že včasná terapeutická intervence hraje ve vývoji nemoci a její prognóze zásadní roli [1–4]. RS je progresivním onemocněním od začátku, bez ohledu na způsob, jakým se manifestuje. Časné nasazení léčby u vhodně indikovaných pacientů tedy v dlouhodobém horizontu představuje jediný správný postup, jak zabránit nevratnému poškození CNS a oddálit invaliditu, která negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů a má i značný socioekonomický dopad [5].

Management léčby RS se v posledních několika letech dramaticky změnil – jednak se významně snížila prodleva mezi stanovením diagnózy a počátkem léčby, jednak se zvýšila dostupnost léčiv modifikujících prů-

proLékaře.cz | 28.3.2024

běh onemocnění (disease modifying drugs; DMD). Podle práce italských autorů dospělo ke stupni 6 na škále disability (Expanded Disability Status Scale; EDSS) 27 % nemocných ve věku 50 let, kteří byli diagnostikováni před rokem 2000, a pouze 15 % nemocných s diagnózou onemocnění po roce 2000 [6]. Za méně než 10 let se interval mezi stanovením diagnózy a zahájením léčby zkrátil přibližně 15násobně [4]. Odhaduje se, že používání diagnostických kritérií z roku 2017 zrychlilo diagnózu RS v porovnání s McDonaldovými kritérii z roku 2010 průměrně o 10,7 měsíce [7].

V současné době neexistuje univerzální léčebné paradigma ani nejsou schválené jednoznačné terapeutické algoritmy odsouhlasené odbornými společnostmi [8]. V rámci volby optimální strategie léčby se s přihlédnutím na poznatky o přirozeném průběhu nemoci a dostupnost poměrně širokého léčebného spektra dostáváme do dvou názorových rovin. První možností je eskalační terapie, jejímž principem je zahájení léčby bezpečnějšími imunomodulačními léky s nižší účinností a následnou eskalací do vyšší linie při jejich nedostatečném efektu. Druhou variantu představuje imunorekonstituční terapie (dříve tzv. indukční terapie), která spočívá v nasazení vysoce účinného léku (high efficacy therapy; HET) již z počátku onemocnění i s vědomím případného rizika výskytu závažných nežádoucích účinků [8–10]. HET patří v podmínkách ČR do vyšší léčebné linie pro léčbu RS. Jde o léčiva, která jsou určena pro léčbu vysoce aktivní RS a vzhledem k celkové nákladnosti a stanoveným úhradovým kritériím jsou používána zpravidla u pacientů, u nichž došlo k selhání léčby léky první linie, což je vyjádřeno alespoň jedním středně těžkým relapsem při základní léčbě. Některé z nich ovšem mohou být použity i jako lék první volby u pacientů s nejméně dvěma relapsy za rok a aktivitou nebo nárůstem počtu lézí na MR. Názor, že pacientům s relabující-remitující RS (RR-RS) by měla být včasně nasazena HET, tj. monoklonální protilátka, podporují podle odborníků důkazy z klinických studií (ať už se jedná o klinická hodnocení fáze III s ocrelizumabem, alemtuzumabem, případně observační hodnocení s natalizumabem), ale i samotné praxe. Tato strategie je nicméně v reálné klinické praxi nadále minoritní. Složitá otázka preference eskalační či imunorekonstituční léčby je v současnosti stále více diskutovaným tématem. Ukazuje se, že pacientům, u nichž je léčba eskalována pozvolna, se daří v průměru o něco hůře než těm, jimž je nabídnuta eskalace rychlá, popřípadě jsou jim podávány vysoce účinné DMD v již první léčebné linii. O posledním popsaném přístupu se hovoří jako o „převrácení pyramidy", jež odpovídá uplatnění HET v první linii [11]. Až u 60 % pacientů při eskalačním přístupu dochází před eskalací k akumulaci disability [12] a z dat, která máme k dispozici, vyplývá, že při časnějším zahájení HET je z dlouhodobého hlediska u RR-RS nižší riziko konverze do sekundárně-progresivní RS [13]. Z patogenetického hlediska víme, že bychom opravdu měli iniciálně velmi účinně potlačit zánětlivou aktivitu, aby se pacient dostal do dlouhodobé remise. Uplatňování tohoto konceptu je v praxi v mnoha zemích včetně ČR bohužel obtížné a často zůstává pouze v teoretické rovině. Podle údajů v literatuře je tento trend výrazný např. ve Velké Británii, kde se udává až 70 % pacientů s iniciální HET. Většina pracovišť v Evropě se však stále potýká s problémem vysoké ceny terapie. Lze říci, že v diagnostice RS a zahajování prvoliniové léčby patří ČR mezi světovou špičku. V oblasti časného nasazování HET jsou u nás naopak značné rezervy, protože nám v tom brání úhradová pravidla. Na druhou stranu je nutno zmínit, že rozhodování pro HET je stále balancováním mezi benefity, jako jsou dosažení stavu bez známek aktivity onemocnění (no evidence of disease aktivity; NEDA), nižší konverze do progresivní formy, a riziky, jakými jsou indukce autoimunitních chorob, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) nebo nižší vakcinační odezva.

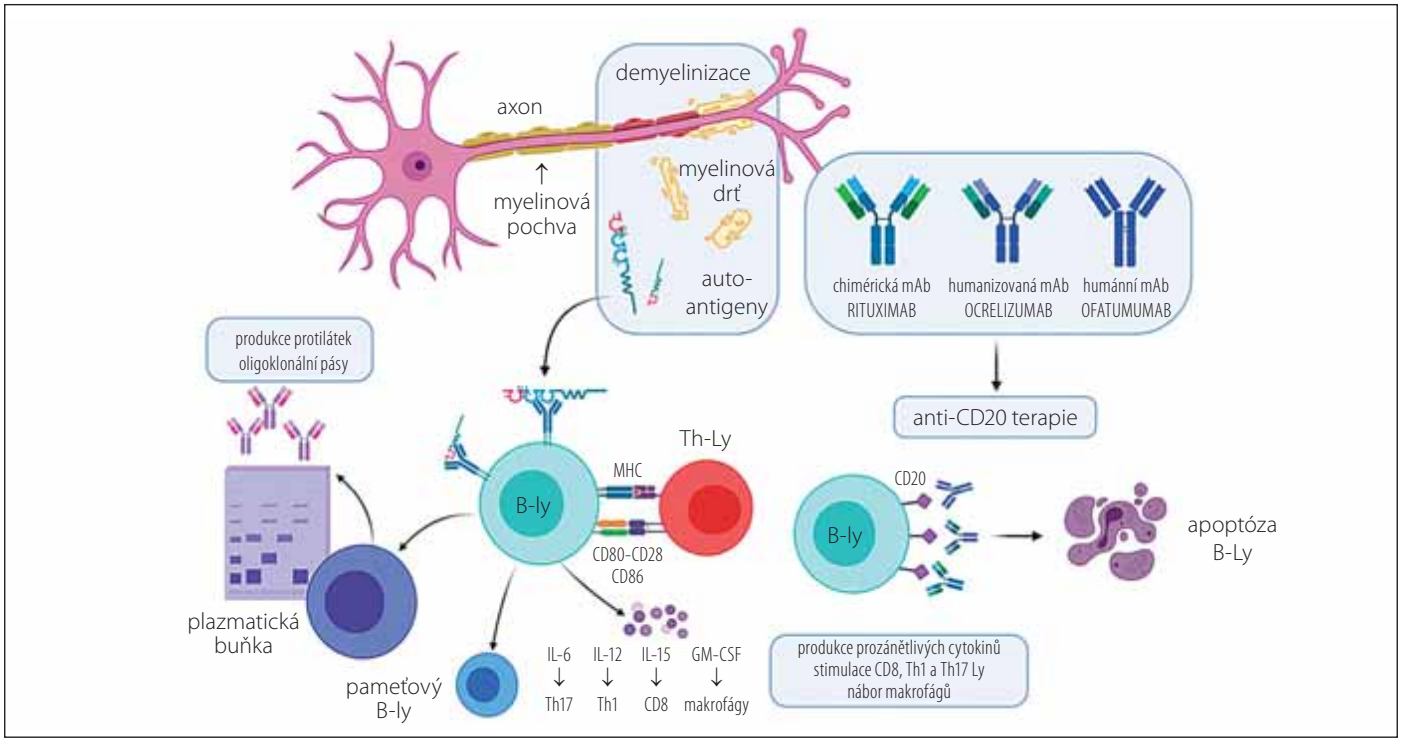
Anti-CD20 protilátky v terapii RS

Ačkoli přítomnost oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku pacientů s RS byla detekována již v 60. letech minulého století, funkce B-lymfocytů byla dlouho podceňována. Až efektivita léčebných postupů směřujících k depleci B lymfocytů s následným potlačením zánětlivé aktivity RR-RS a zpomalením progrese disability u primárně-progresivní RS (PP-RS) nám poskytla přesvědčivé důkazy o komplexním zapojení těchto multifunkčních buněk do patogeneze RS [14]. Léčba monoklonálními protilátkami proti CD20, jako jsou rituximab, ocrelizumab a ofatumumab, vede k lýze nezralých, přechodových, naivních a paměťových B-lymfocytů na podkladě komplement-dependentní či buněčné cytotoxicity. Ušetřeny zůstávají kmenové buňky, pro-B-lymfocyty a buňky plazmatické. Vysoká účinnost anti-CD20 protilátek zpochybňuje význam plazmatických buněk a autoprotilátek v patogenezi RS a je argumentem proti klíčové patogenetické úloze B-lymfocytů, které vytvářejí protilátky důležité z hlediska RS [15]. Přesná úloha B-lymfocytů u RS není ani dnes dostatečně pochopena. Soudí se, že B-lymfocyty jsou do patogeneze RS zapojeny nejspíše jinými mechanizmy než jen produkcí protilátek – tvorbou ektopických lymfoidních ložisek v meningách připomínajících germinální centra přispívají ke kortikální demyelinizaci a neurodegeneraci [16], mohou velmi účinně prezentovat antigeny T-lymfocytům, transportovat antigeny z tkání do sekundárních lymfoidních orgánů [17,18] a secernovat prozánětlivé či protizánětlivé cytokiny a podílet se tak na regulaci autoimunitní reakce [19]. Dalšími vlastnostmi, jež činí B-lymfocyty pravděpodobnými kandidáty na spouštění a udržování autoimunitní odpovědi provázející RS, jsou schopnost B-lymfocytů nadměrně exprimovat molekuly HLA-DR, vč. haplotypu HLA-DR15, a také schopnost viru Epstein-Barrové (EBV) infikovat B-lymfocyty [15].

Mezi známé monoklonální protilátky namířené proti transmembránovému antigenu CD20, používané zejména v onkologických indikacích, patří obinutuzumab, tositumomab a ublituximab (kromě hodnocení účinnosti léčiva u chronické lymfatické leukemie aktuálně probíhá nábor pacientů s RR-RS do randomizované multicentrické dvojitě-zaslepené studie fáze III, v rámci které bude ublituximab srovnáván s teriflunomidem) [20]. V souvislosti s terapií RS jsou významné rituximab, ocrelizumab a ofatumumab (obr. 1).

Rituximab představuje historicky první monoklonální protilátku schválenou v roce 1997 americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration; FDA) pro léčbu folikulárního lymfomu. Jedná se o chimérickou myší/humánní IgG1 protilátku proti povrchovému znaku CD20 [21]. Studie fáze III s rituximabem u RS nebyla navzdory pozitivním výsledkům z klinických hodnocení fáze I a II provedena. Důvodem je příchod plně humanizovaných protilátek, které mají daleko lepší biologické vlastnosti, bezpečnostní profil i toleranci [22,23]. Rituximab není oficiálně schválen FDA ani Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency; EMA) pro léčbu RS a je používán v terapii non-Hodgkinova lymfomu, chronické lymfatické leukemie, revmatoidní artritidy, Wegenerovy granulomatózy, mikroskopické polyangiitidy a pemphigus vulgaris [24].

proLékaře.cz | 28.3.2024



Obr. 1. Anti-CD20 monoklonální protilátky. Upraveno podle [20].
GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; IL – interleukin; Ly – lymfocyt; mAb – monoklonální protilátka; MHC – hlavní histokompatibilní komplex

Fig. 1. Anti-CD20 monoclonal antibodies. Modified according to [20].
GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL – interleukin; Ly – lymphocyte; mAb – monoclonal antibody; MHC – major histocompatibility complex

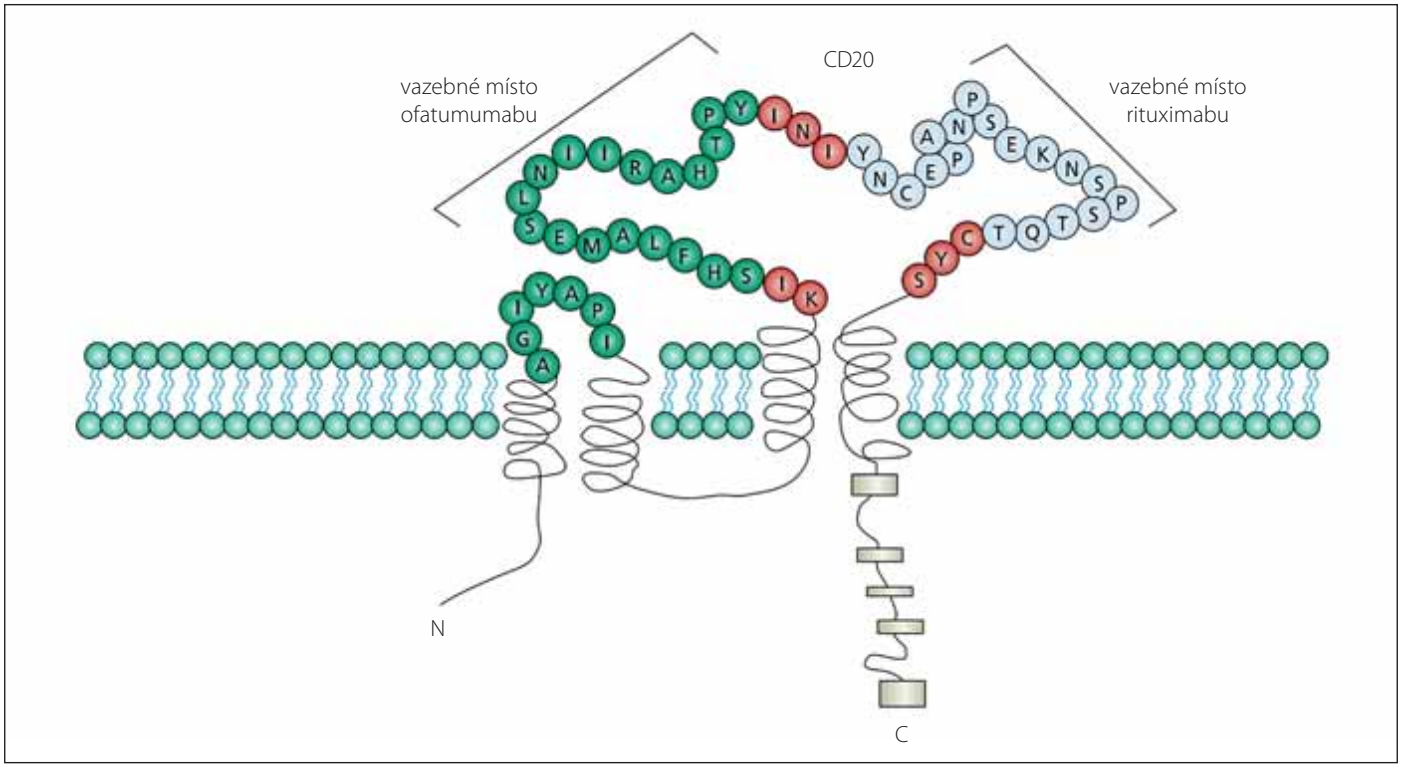
Ocrelizumab byl v lednu 2018 registrován EMA na základě výsledků rozsáhlých klinických studií fáze III (OPERA I a OPERA II pro RR-RS a ORATORIO pro PP-RS) [25,26]. Je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní RR-RS a představuje první a zatím jediný lék schválený také pro PP-RS. Jde o humanizovanou monoklonální protilátku zamířenou proti membránové molekule CD20, specificky exprimované pouze v B-lymfoidní linii a vytvářené v průběhu diferenciace lymfocytů. Po vazbě ocrelizumabu na CD20+ B-lymfocyty dochází k jejich depleci, kterou lze prokázat jak v periferní krvi, tak v kostní dřeni nebo lymfatických uzlinách. Po přerušení terapie nastává rekonstituce B-lymfocytární řady [27]. Ocrelizumab je standardně podáván formou intravenózní infuze 1× za 6 měsíců.

Ofatumumab

Novinkou na trhu, rozšiřující portfolio léků s vysokou účinností, je léčivý přípravek ofatumumab – plně humánní monoklonální protilátka produkovaná pomocí rekombinantní DNA technologie na myší buněčné linii. Ofatumumab byl schválen EMA 26. března 2021 a je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní RR-RS definovanou klinicky nebo zobrazovacími metodami. Jedná se o první monoklonální protilátku zaměřenou proti CD20+ B-lymfocytům aplikovanou formou subkutánní injekce v komfortním dávkovacím schématu 1× měsíčně (20 mg v 0,4 ml po iniciačním dávkovacím režimu 20 mg 1., 7. a 14. den) samotným pacientem v domácím prostředí, a to bez nutnosti premedikace [28]. To vše je předpokladem dobré adherence k léčbě. Díky subkutánnímu podání se v případě ofatumumabu jedná o dávky, které jsou ve srovnání s anti-CD20 biologiky aplikovanými intravenózně řádově nižší. Významným faktem je, že léčivo je do cílových orgánů distribuováno lymfatickým systémem, což zajišťuje rychlost a vyšší koncentraci v místech, kde dochází k interakci B- a T-lymfocytů a která tvoří rezervoár autoreaktivních lymfocytů. Vazebný epitop ofatumumabu je odlišný od epitopu, na který se váže rituximab či ocrelizumab. Ofatumumab se váže na malou i velkou extracelulární smyčku molekuly CD20 (obr. 2). Předpokládá se, že vazbou na malou smyčku se ofatumumab dostává blíže k buněčné membráně a indukuje tak silnější cytotoxicitu závislou na komplementu [29].

Účinnost a bezpečnost ofatumumabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných multicentrických dvojitě zaslepených studiích fáze III (ASCLEPIOS I a II) s identickým uspořádáním u pacientů s RR-RS ve věku 18–55 let s EDSS skóre 0–5,5, kteří měli alespoň jeden zdokumentovaný relaps během předchozího roku nebo dva relapsy během předchozích dvou let, resp. gadolinium enhancující lézi na MR v uplynulém roce. Zařazeni byli jak nově diagnostikovaní pacienti, tak pacienti přecházející ze stávající léčby. Ofatumumab byl ve zmiňovaných studiích srovnáván s aktivním komparátorem, teriflunomidem (14 mg 1× denně perorálně). Pacienti také dostávali placebo odpovídající druhému léčebnému rameni, aby bylo zajištěno dvojité zaslepení. Doba trvání byla flexibilní (maximální doba činila 30 měsíců, medián 20 měsíců) a následovala extenze studie a otevřený follow-up. Do studií bylo zapojeno 37 zemí a zařazeno 1 882 pacientů – k léčbě ofatumumabem bylo randomizováno 946 pacientů s RR-RS, k léčbě teriflunomidem 936 nemocných [30]. K výraznému

proLékaře.cz | 28.3.2024



Obr. 2. Vazba ofatumumabu a rituximabu na molekulu CD20. Upraveno podle [37].
Fig. 2. CD20 molecule and the binding sites of ofatumumab and rituximab. Modified according to [37].

poklesu lymfocytů (měřeny CD19+ B-lymfocyty) došlo hned během prvního týdne terapie a deplece se prohlubovala až do čtvrtého týdne, kdy bylo dosaženo téměř úplné deplece, jež přetrvala po celou dobu sledování (96 týdnů). Simulovaná deplece po přerušení léčby dosáhla 90% úrovně předpovědi a dolní hranice normy (40 buněk v mikrolitru) bylo dosaženo za 23 týdnů [31].

Primárním cílovým ukazatelem studií ASCLEPIOS I a II byla roční míra potvrzených relapsů (annual relaps rate; ARR). Ve studii ASCLEPIOS I došlo k 50,5% redukci ARR v porovnání s teriflunomidem, ve studii ASCLEPIOS II se jednalo o 58,5% redukci (v obou případech $p < 0,001$). Ofatumumab signifikantně redukoval dobu do potvrzené progrese disability (confirmed disability progression; CDP). Předem specifikovaná metaanalýza kombinovaných údajů ukázala, že ofatumumab v porovnání s teriflunomidem významně snížil riziko 3měsíční CDP o 34,4 % a 6měsíční CDP o 32,5 %. Nálezy na MR rovněž svědčí pro vysokou účinnost léku: ofatumumab oproti teriflunomidu snížil výskyt T1 gadolinium enhancujících lézí o 97,5 % ve studii ASCLEPIOS I a o 93,8 % ve studii ASCLEPIOS II. V kritériu počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí vykázal ofatumumab 81,9% a 84,5% redukci v porovnání s teriflunomidem [30]. Dalším analyzovaným parametrem byl podíl pacientů s dosažením stavu NEDA-3, který zahrnuje absenci relapsů nemoci, nepřítomnost progrese disability podle škály EDSS a žádné gadolinium enhancující a/nebo nové či zvětšující se T2 hyperintenzní léze na provedené MR mozku [32,33]. V měsících 0–12 dosáhlo NEDA-3 celkem 47,0 % pacientů léčených ofatumumabem oproti 24,5 % nemocných na teriflunomidu ($p < 0,001$), v měsících 12–24 činil podíl pacientů dosahujících tohoto kritéria 87,8 % ve skupině s ofatumumabem a 48,2 % ve skupině s teriflunomidem ($p < 0,001$). Ve druhém roce léčby ofatumumabem bylo přibližně devět z deseti pacientů bez měřitelné aktivity nemoci (NEDA-3) [34].

Bezpečnostní profil léku odpovídá parametrům očekávaným u anti-CD20 terapie. Nejčastěji byly reportovány reakce v souvislosti s injekcí, těch však v čase ubývalo a zmírňovaly se. Systémové reakce byly v 99,8 % slabé nebo mírné, lokální reakce byly v 99,9 % rovněž slabé či mírné. Z dalších nežádoucích účinků byl oproti teriflunomidu zaznamenán častější pokles koncentrace IgM pod 0,34 g/l (u 14,3 vs. 4,5 %), avšak bez klinického korelátu; výskyt infekcí byl srovnatelný [30].

Ženy v reprodukčním věku tvoří majoritní populaci mezi pacienty s RS, a proto je velmi aktuální i otázka gravidity. Úvahy o případném těhotenství by jistě měly být sdíleny s ošetřujícím neurologem – je třeba uzpůsobit léčebné zásahy a připravit plán, jak postupovat v průběhu těhotenství a v období několika měsíců po porodu [35]. Pacientky s RS ve fertilním věku mají během léčby ofatumumabem a po dobu 6 měsíců po jeho posledním podání používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1% šanci na těhotenství). Během studie ASCLEPIOS byly monitorovány čtyři těhotné ženy ve skupině léčené ofatumumabem a nebyly reportovány žádné vrozené vady či malformace plodu [28,36]. K ověření informací ohledně bezpečnostního profilu léku v období gravidity bude ale potřeba vyčkat na dlouhodobá data z těhotenských registrů, studií a také z klinické praxe.

Závěr

Evoluce v porozumění RS umožnila časnější stanovení diagnózy, a tudíž i léčbu tohoto závažného, potenciálně invalidizujícího neurologického onemocnění lidí v produktivním věku. RS by měla být léčena časně, aktivně a účinně. Ofatumumab přichází do terapie RS jako nový vysoce účinný lék pro relabu-

proLékaře.cz | 28.3.2024

jící formy nemoci a je jedním z průlomových přípravků, který může významně zlepšit prognózu pacientů s RR-RS. V klinických studiích ofatumumab potvrdil nejen příznivý bezpečnostní profil, ale také superioritu vůči teriflunomidu ve všech sledovaných klinických i radiologických parametrech. Jedná se o první přípravek svého druhu, přinášející pacientům zajímavou možnost HET léčby ve formě subkutánních injekcí pro domácí aplikaci.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Grantová podpora

Práce byla částečně podpořena granty FN HK 00179906 a výzkumným projektem PROGRES Q40 Univerzity Karlovy + projektem PERSONMED (Centrum rozvoje personalizované medicíny u věkem podmíněných onemocnění), CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_048/0007441, spolufinancován z prostředků ERDF a státního rozpočtu ČR.

Literatura

1. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K et al. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: a prospective study of cognitive performance prior to first symptom. Ann Neurol 2016; 80(4): 616–624. doi: 10.1002/ana.24769.

2. Giovannoni G. The neurodegenerative prodrome in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2017; 16(6): 413–414. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30127-8.

3. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2016; 9 (Suppl 1): S5–S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.

4. Romeo MA, Martinelli V, Dalla Costa G et al. Assessing the role of innovative therapeutic paradigm on multiple sclerosis treatment response. Acta Neurol Scand 2018; 138(5): 447–453. doi: 10.1111/ane.12999.

5. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23(9): 1233–1240. doi: 10.1177/1352458516675039.

6. Capra R, Cordioli C, Rasia S et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. Mult Scler 2017; 23(13): 1757–1761. doi: 10.1177/1352458516687402.

7. Gaetani L, Prosperini L, Mancini A et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. J Neurol 2018; 265(11): 2684–2687. doi: 10.1007/s00415-018-9048-8.

8. Cree BA, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. Curr Opin Neurol 2019; 32(3): 365–377. doi: 10.1097/WCO.0000000000000700.

9. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol 2019; 18(10): 973–980. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30151-6.

10. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? Rev Neurol (Paris) 2018; 174(6): 449–457. doi: 10.1016/j.neurol.2018.04.004.

11. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. Curr Opin Neurol 2018; 31(3): 233–243. doi: 10.1097/WCO.0000000000000561.

12. Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. JAMA Neurol 2019; 76(5): 536–541. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.

13. Brown JW, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA 2019; 321(2): 175–187. doi: 10.1001/jama.2018.20588.

14. Gelfand JM, Cree BA, Hauser SL. Ocrelizumab and other CD20+ B-cell-depleting therapies in multiple sclerosis. Neurotherapeutics 2017; 14(4): 835–841. doi: 10.1007/s13311-017-0557-4.

15. Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2018; 31(3): 256–262. doi: 10.1097/WCO.0000000000000563.

16. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 2004; 14(2): 164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.

17. Batista FD, Harwood NE. The who, how and where of antigen presentation to B cells. Nat Rev Immunol 2009; 9(1): 15–27. doi: 10.1038/nri2454.

18. Li R, Rezk A, Miyazaki Y et al. Canadian B cells in MS Team. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med 2015; 7(310): 310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.

19. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. Nat Rev Immunol 2015; 15(7): 441–451. doi: 10.1038/nri3857.

20. Florou D, Katsara M, Feehan J et al. Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. Brain Sci 2020; 10(10): 758. doi: 10.3390/brainsci10100758.

21. Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A milestone in multiple sclerosis therapy: monoclonal antibodies against CD20-Yet progress continues. Neurotherapeutics 2021 [ahead of print]. doi: 10.1007/s13311-021-01048-z.

22. Gasperi C, Stuve O, Hemmer B. B cell-directed therapies in multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag 2016; 6(1): 37–47. doi: 10.2217/ nmt.15.67.

23. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2016; 15(7): 714–718. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006.

24. Delate T, Hansen ML, Gutierrez AC et al. Indications for rituximab use in an integrated health care delivery system. J Manag Care Spec Pharm 2020; 26(7): 832–838. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.7.832.

25. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376(3): 221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.

26. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376(3): 209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.

27. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. Rev Neurol 2018; 66(12): 423–433.

28. Souhrn údajů o přípravku Kesimpta. [online]. Dostupné z URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_cs.pdf.

29. 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(1): 362–371. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.362.

30. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al. 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.

31. Graham G, Yu H, David OJ et al. Rapid and sustained B-cell depletion with ofatumumab: population pharmacokinetic B-cell modeling in relapsing multiple sclerosis patients. ACTRIMS-ECTRIMS 2020, PO396.

32. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in multiple sclerosis – shifting the goal posts. Ann Indian Acad Neurol 2019; 22(3): 261–263. doi: 10.4103/aian.AIAN_159_19.

33. Lu G, Beadnall HN, Barton J et al. The evolution of „No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018; 20: 231–238. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.016.

34. Hauser S, Bar-Or A, Cohen J et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II trials. Int J MS Care 2020; 22(S2): p85–p86.

35. Zapletalová O, Krejsek J. Roztroušená skleróza mozkomíšní, těhotenství, mateřství a kojení. Cesk Slov Neurol N 2019; 82/115(2): 161–165. doi: 10.14735/amcsnn2019161.

36. Novartis. Pregnancy. [online]. Available from URL: https://www.ofatumumabinfo.com/en/pregnancy.

37. Cheson BD. Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies. J Clin Oncol 2010; 28(21): 3525–3530. doi: 10.1200/JCO.2010.27.9836.